

BREVET D'INVENTION

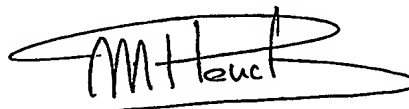
CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 22 DEC. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets



Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ
PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



22 OCT 2003

INPI PARIS

26 bis, rue de Saint-Petersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54 0312341

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 260899

REMISE DES PIÈCES DATE LIEU N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI		22 OCT. 2003	
Vos références pour ce dossier (facultatif) IFB 02 CNR CHEL2		31 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE GROSSET-FOURNIER & DEMACHY 54, rue Saint-Lazare F-75009 Paris	
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N°	Date / /
ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date / /
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N°	Date / /
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) DÉRIVÉS DES PORPHYRINES, LEURS PROCÉDÉS D'OBTENTION, ET LEURS UTILISATIONS EN RADIOIMMUNOTHÉRAPIE			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date / / N° Pays ou organisation Date / / N° Pays ou organisation Date / / N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input checked="" type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	3, rue Michel-Ange	
	Code postal et ville	F-75794	PARIS CEDEX 16
Pays		FRANCE	
Nationalité		FRANCAISE	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE **22 OCT 2003**

LIEU **75 INPI PARIS**

N° D'ENREGISTREMENT

0312341

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 510 W / 260899

Vos références pour ce dossier :
(facultatif)

IFB 02 CNR CHEL2

6 MANDATAIRE

Nom

DEMACHY

Prénom

Charles

Cabinet ou Société

GROSSET-FOURNIER & DEMACHY

N° de pouvoir permanent et/ou
de lien contractuel

Adresse

Rue

54, rue Saint-Lazare

Code postal et ville

75009 PARIS

N° de téléphone (facultatif)

01.42.81.09.58

N° de télécopie (facultatif)

01.42.81.08.71

Adresse électronique (facultatif)

7 INVENTEUR (S)

Les inventeurs sont les demandeurs

☐ Oui

☒ Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée

8 RAPPORT DE RECHERCHE

Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)

Établissement immédiat
ou établissement différé

☐ .

☒ .

Paiement échelonné de la redevance

Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques

☐ Oui

☐ Non

**9 RÉDUCTION DU TAUX
DES REDEVANCES**

Uniquement pour les personnes physiques

☐ Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition)

☐ Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence):

Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite»,
indiquez le nombre de pages jointes

**10 SIGNATURE DU DEMANDEUR
OU DU MANDATAIRE**
(Nom et qualité du signataire)

Charles DEMACHY
Mandataire
422.5/PP.170



**VISA DE LA PRÉFECTURE
OU DE L'INPI**



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
Page suite N° 2 / 2.

REMISE DES PIÈCES DATE 22 OCT 2003 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0312341 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire	
Vos références pour ce dossier (facultatif)		IFB 02 CNR CHEL2	
<input checked="" type="checkbox"/> DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date / / : N° Pays ou organisation Date / / : N° Pays ou organisation Date / / : N°	
<input checked="" type="checkbox"/> DEMANDEUR			
Nom ou dénomination sociale		UNIVERSITE DE RENNES 1	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	2, rue du Thabor	
	Code postal et ville	F-35065 RENNES	
Pays		FRANCE	
Nationalité		FRANCAISE	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			
<input checked="" type="checkbox"/> DEMANDEUR			
Nom ou dénomination sociale			
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Pays			
Nationalité			
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			
<input checked="" type="checkbox"/> SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		Charles DEMACHY Mandataire 422.5/PP.170	
		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI	

DERIVES DES PORPHYRINES, LEURS PROCEDES D'OBTENTION, ET LEURS UTILISATIONS EN RADIOIMMUNOTHERAPIE

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés des porphyrines, leurs
procédés d'obtention, et leurs utilisations en radiothérapie ou radioimmunothérapie.

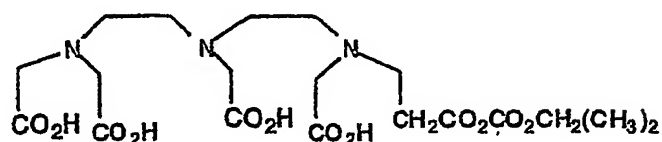
Les traitements actuellement administrés dans la lutte contre le cancer concernent
principalement des drogues chimiques, et l'utilisation de sources de radiation. Le
principal problème engendré par ce type de traitement est la non spécificité de ces
techniques thérapeutiques, ce qui entraîne, par conséquent, l'endommagement, sans
distinction aucune, des cellules saines.

La découverte des anticorps monoclonaux dans les années 70 a apporté un grand
espoir dans les domaines du diagnostique et de la thérapie des cancers. Cette technique
nouvelle paraît être, en effet, une solution aux problèmes de non spécificité des agents
antitumoraux. Cependant, les anticorps monoclonaux capables de reconnaître les
antigènes à la surface des tumeurs ne présentent pas une toxicité suffisante pour la
détruire. Par contre, en associant cette protéine à un élément capable d'éliminer les
cellules malades, on forme une entité très intéressante puisque très spécifique et active.
Ainsi, la radioimmunothérapie associe les propriétés des anticorps monoclonaux et celle
des métaux radioactifs. L'anticorps est modifié lors d'un couplage avec un ligand
stabilisant le radioélément ou directement avec le radioélément (*Yuanfang, L.; Chuanchu, W. Pure Appl. Chem. 1991, 63, 427*).

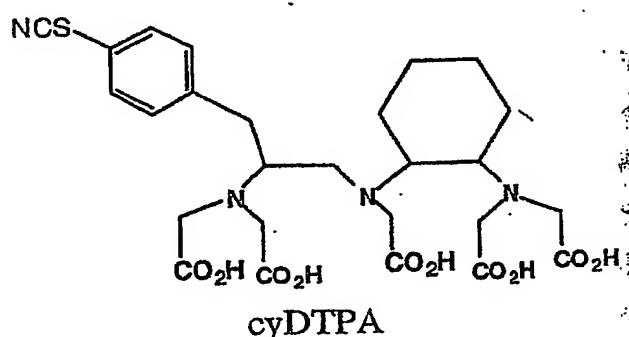
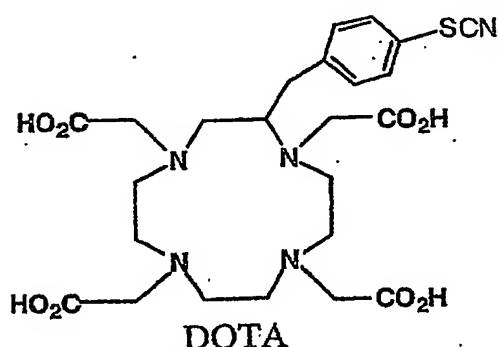
De nombreux radioéléments ont déjà fait l'objet d'étude (*Yuanfang, L.; Chuanchu, W., susmentionné*) très poussée dans ce domaine. Le bismuth-212 ou-213. Cet élément
est un émetteur α , c'est à dire capable de délivrer une énergie très grande sur une très
courte distance, rendant ce métal très attractif pour le traitement de petites cellules
tumorales. L'enjeu est donc de taille puisque actuellement très peu d'émetteurs α
possèdent un cahier des charges intéressant pour une utilisation éventuelle en
radioimmunothérapie (*Wibur, D.S. Antibody, Immunoconj. Radiopharm. 1991, 4, 85; Feinendegen, L.; McClure, J; Rad. Res. 1997, 148, 195*).

Les premières études concernant le couplage d'un complexe de bismuth avec un
anticorps monoclonal et son comportement in vitro, ont été réalisées en 1986 par
l'équipe de Kozak (*Kozak, R.; Atcher, R.; Gansow, O.; Friedman, A.; Hines, J.; Waldmann, T; Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1986, 83*).

Ces premières investigations très encourageantes sont réalisées avec l'anhydride isobutylcarbonique du DTPA comme agent complexant, dont la formule est indiquée ci-dessous.



Par la suite, d'autres types de ligands ont été synthétisés afin de parfaire la sphère de coordination du métal et d'induire une plus grande stabilité des complexes formés. Des exemples sont illustrés ci-après avec le DOTA et le cyclohexylbenzyl DTPA (cyDTPA).



Le cyDTPA, représenté ci-dessus, est actuellement le ligand le plus prometteur. La métallation de ce ligand est très rapide (Brechtel, M.; Pippin, C.; McMurry, T.; Milenic, D.; Roselli, D.; Colcher, D.; Gansow, O.J. *Chem. Soc., chem. Soc.* 1991, 1169), et le complexe formé est relativement stable, *in vivo*.

Le choix des porphyrines comme ligand n'est pas anodin puisque des études font état d'une accumulation préférentielle des porphyrines dans les tumeurs (Moan, J.; Berg, K. *Photochem. Photobiol.* 1992, 55, 931), et de leur caractère biocompatible. De plus, ce macrocycle possède des propriétés uniques de par sa forme en disque et sa relative rigidité.

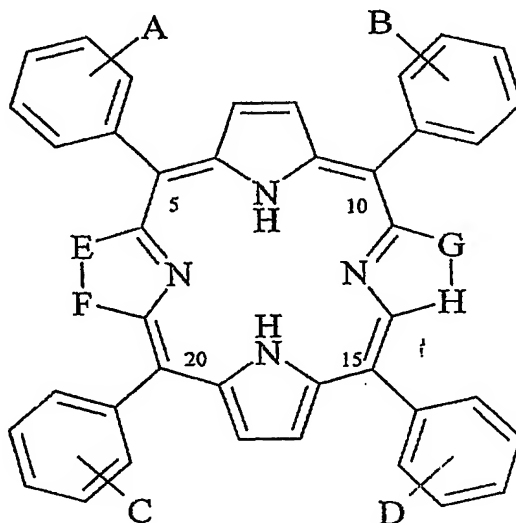
Des études préliminaires, réalisées par les Inventeurs, sur des porphyrines dites planes, telle l'octaéthylporphyrine, ont montré que le métal se situait au dessus du plan

de la porphyrine. Le contre-anion a également son importance puisque, dans les complexes isolés, le métal est lié à des anions triflate et nitrate (contre-anion oxygéné). Les Inventeurs ont également tenté de métalliser la tétraphénylporphyrine par différents sels de bismuth et notamment le chlorure de bismuth, lorsque la réaction est effectuée sous argon, et suivie par spectroscopie UV-visible, on note un début de métallation mais la majeure partie du ligand de départ n'est pas consommée, et le complexe obtenu n'est pas stable.

La présente invention a pour but de fournir de nouveaux composés permettant la complexation de radioéléments tels que les émetteurs α , et plus particulièrement le bismuth, permettant par rapport aux composés de l'art antérieur de former avec les radioéléments susmentionnés des complexes plus stables, par la présence d'anses pré-organisées ne modifiant pas la géométrie du noyau tétrapyrrolique ni ses propriétés électroniques.

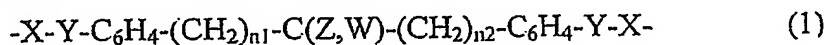
L'invention a également pour but de fournir de nouvelles compositions pharmaceutiques susceptibles de pouvoir être utilisées en radiothérapie ou radioimmunothérapie.

La présente invention a pour objet les composés répondant à la formule générale (I) suivante :



dans laquelle :

- lorsque A forme avec C une chaîne, dite chaîne A-C, de formule (1) suivante :



dans laquelle :

. lorsque X représente NH , O , CO ou CH_2 , Y représente respectivement CO , CH_2 , NH , ou O ,

. n_1 et n_2 , indépendamment l'un de l'autre représente un nombre entier compris entre 1 et 3,

. Z représente :

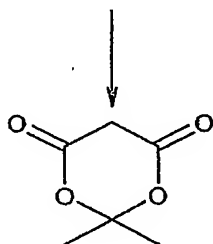
* un groupe électro-attracteur tel que CN , NO_2 , ou CO_2^- ,

* ou un groupe $\text{CH}_2\text{NR}_1\text{R}_2$, dans lequel R_1 et R_2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, H, ou un groupe alkyle linéaire, ramifié, ou cyclique, de 1 à 8 atomes de carbone, ou un groupe aryle ou alkylaryle, ou un anticorps déterminé, le cas échéant lié à la partie CH_2N dudit groupe via un espaceur,

* ou un groupement aryle substitué par une fonction SO_3R_3 , ou SO_2R_3 , dans laquelle R_3 représente H, ou un cation choisi parmi les métaux alcalins tels que Na^+ , ou K^+ , ou R_3 représente un groupe NR_4R_5 dans lequel R_4 et R_5 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe alkyle linéaire, ramifié, ou cyclique, de 1 à 8 atomes de carbone, ou R_3 représente un groupe para-nitro aryle,

. W représente un groupe CO_2^- ou COOR_6 dans lequel R_6 représente H ou un groupe alkyle linéaire, ramifié, ou cyclique, de 1 à 8 atomes de carbone, ou un groupe aryle, ou un alcool appauvri en électrons tel qu'un groupe para-nitro phénol ou ortho-para-nitro phénol,

. ou Z et W forment en association avec l'atome de carbone qui les portent (indiqué par une flèche ci-après) un cycle désigné acide de Meldrum de formule suivante :

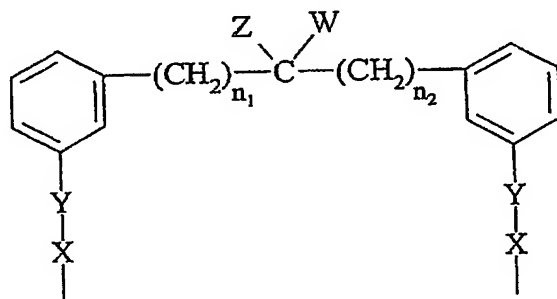


alors B forme avec D une chaîne, dite chaîne B-D, de formule (1) susmentionnée, lesdites chaînes A-C, et B-D, étant situées indépendamment l'une de l'autre, au dessus (position α) ou au dessous (position β) du plan du macrocyle porphyrinique,

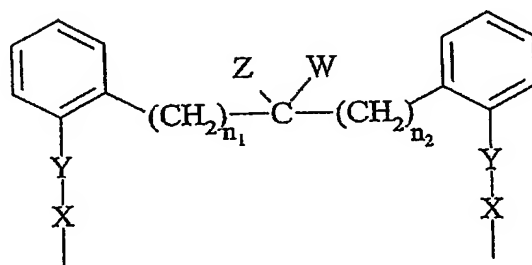
- ou lorsque A forme avec D une chaîne, dite chaîne A-D, de formule (1) susmentionnée, alors B forme avec C une chaîne, dite chaîne B-C, de formule (1) susmentionnée, l'une desdites chaînes A-D ou B-C, étant située au dessus (position α) du plan du macrocyle porphyrinique, tandis que l'autre chaîne A-D ou B-C, est située ou au dessous (position β) du plan du macrocyle porphyrinique,

- E représente en association avec F, et H représente en association avec G, indépendamment les uns des autres, $\text{CH}=\text{CH}$, ou CH_2-CH_2 .

L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule (I) susmentionnés, caractérisés en ce que les enchaînements de formule (1) sont choisis parmi les suivants



ou



dans lesquels les groupes Z et W sont :

- soit dirigés vers l'intérieur desdits composés et sont situés au dessus ou au dessous du plan du macrocycle porphyrinique suivant que lesdits enchaînements de formule (1) sont situés respectivement en α ou en β , et sont respectivement désignés $\text{Zi}\alpha$ et $\text{Wi}\alpha$, ou $\text{Zi}\beta$ ou $\text{Wi}\beta$,

- soit dirigés vers l'extérieur desdits composés, et sont respectivement désignés Ze et We .

L'invention a plus particulièrement encore pour objet les composés tels que définis ci-dessus, caractérisés en ce que A, B, C, et D sont en ortho, ainsi que ceux caractérisés en ce que E représente en association avec F, et H représente en association avec G, CH_2-CH_2 .

L'invention concerne plus particulièrement les composés tels que définis ci-dessus, caractérisés en ce que A forme avec C, et B forme avec D, des enchaînements de formule (1) respectivement désignés A-C et B-D, ces deux enchaînements étant situés en α , lesdits composés étant encore désignés composés de formule (Ia).

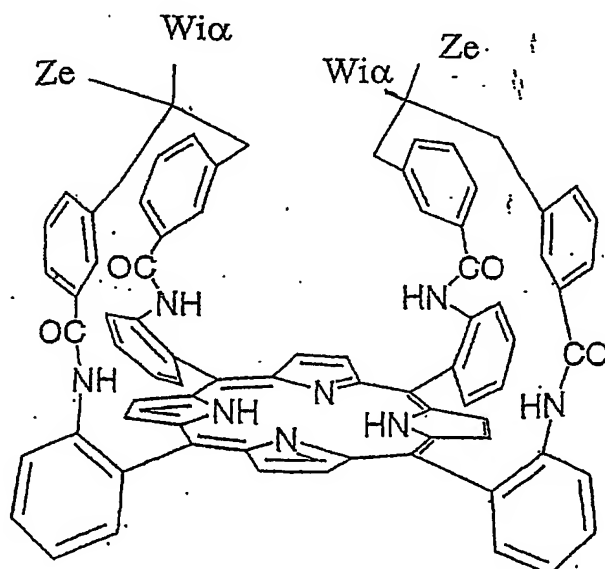
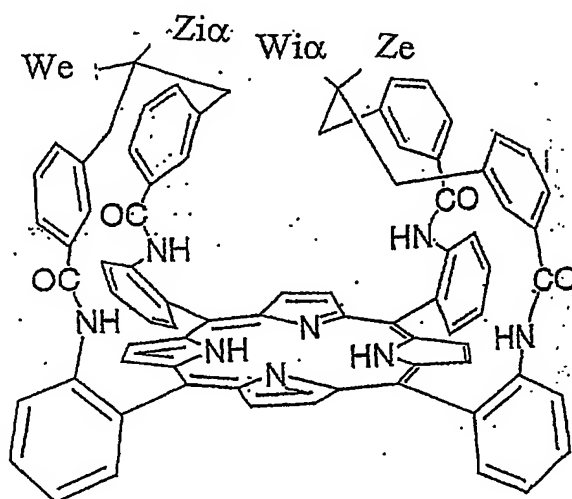
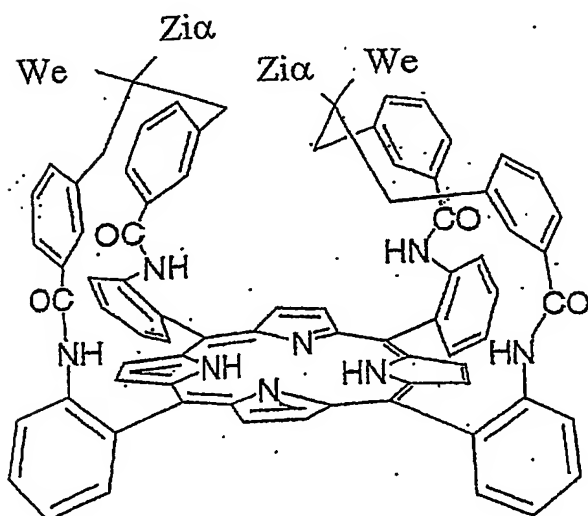
A ce titre, l'invention a plus particulièrement pour objet les composés susmentionnés de formule (Ia), caractérisés en ce que :

- les enchaînements A-C et B-D comportent chacun un groupe Zi α et un groupe We,

- ou l'enchaînement A-C comporte un groupe Zi α et un groupe We, tandis que l'enchaînement B-D comporte un groupe Ze et un groupe Wi α ,

- ou les enchaînements A-C et B-D comportent chacun un groupe Ze et un groupe Wi α .

Des composés de formule (Ia) préférés sont ceux caractérisés par les formules suivantes :



L'invention concerne également les composés de formule (I) tels que définis ci-dessus, caractérisés en ce que A forme avec C un enchaînement A-C de formule (1) situé en position α , et B forme avec D, un enchaînement B-D de formule (1) situé en position β , lesdits composés étant encore désignés composés de formule (Ib).

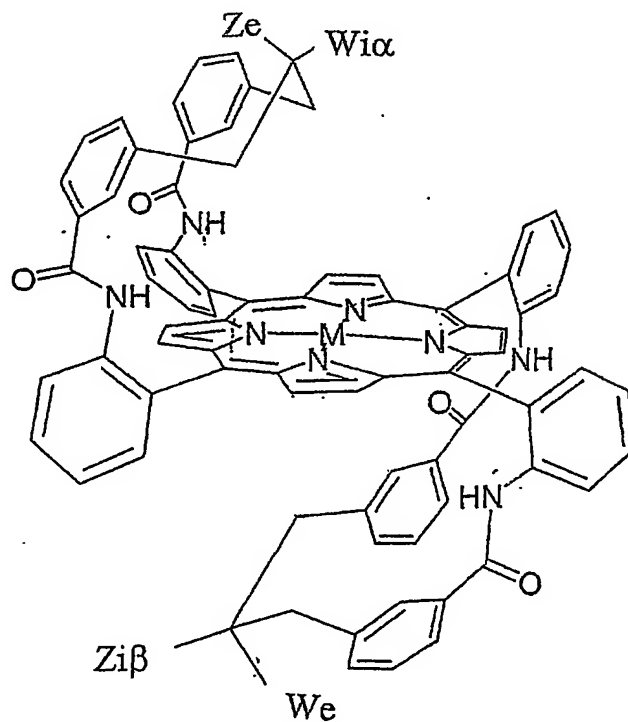
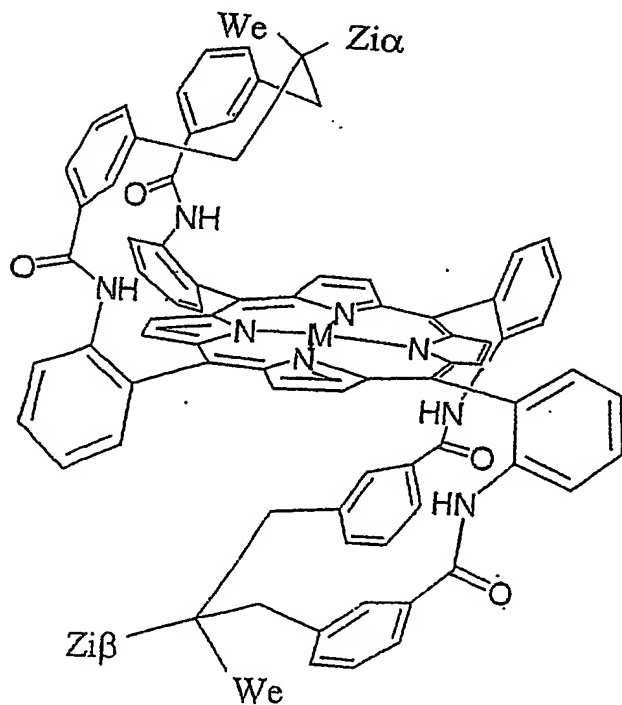
A ce titre, l'invention a plus particulièrement pour objet les composés susmentionnés de formule (Ib), caractérisés en ce que :

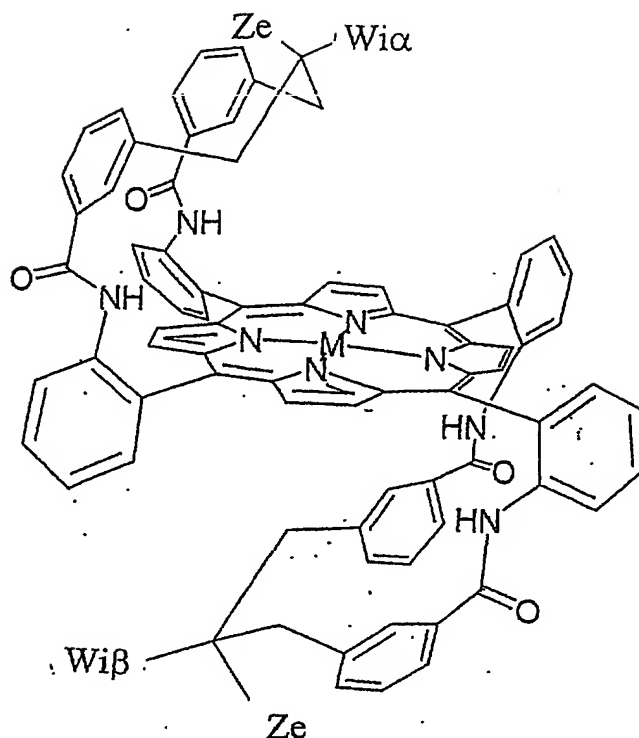
- l'enchaînement A-C comporte un groupe $Zi\alpha$ et un groupe We , tandis que l'enchaînement B-D comporte un groupe $Zi\beta$ et un groupe We ,

- ou l'enchaînement A-C comporte un groupe Ze et un groupe $Wi\alpha$, tandis que l'enchaînement B-D comporte un groupe $Zi\beta$ et un groupe We ,

- ou l'enchaînement A-C comporte un groupe Ze et un groupe $Wi\alpha$, tandis que l'enchaînement B-D comporte un groupe Ze et un groupe $Wi\beta$.

Des composés de formule (Ib) préférés sont ceux caractérisés par les formules suivantes :



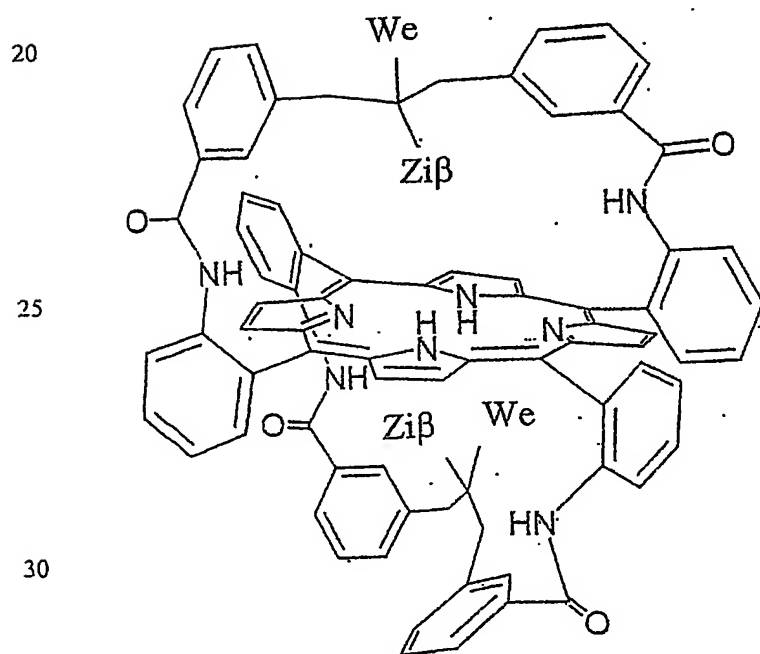
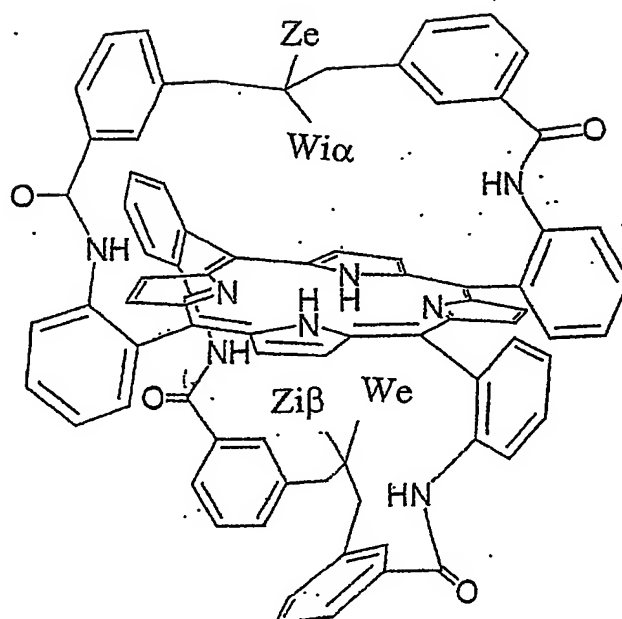
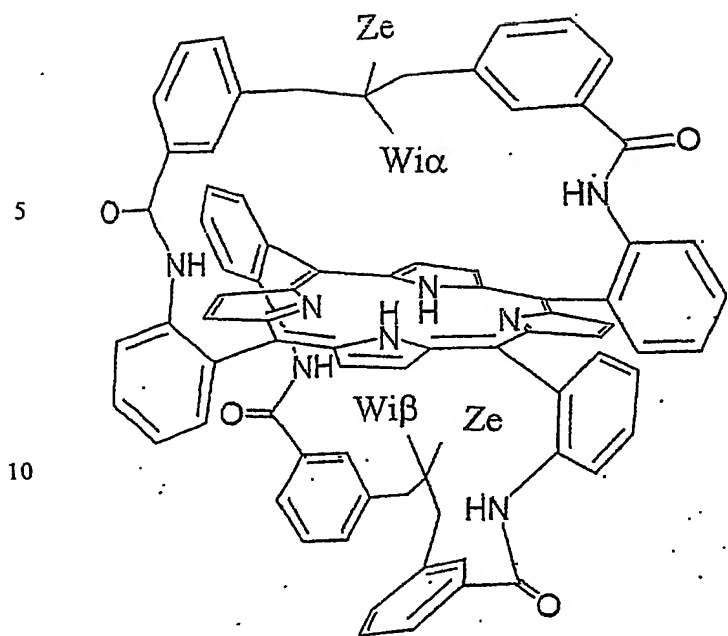


L'invention concerne également les composés de formule (I) tels que définis ci-dessus, caractérisés en ce que A forme avec D un enchaînement A-D de formule (1) situé en position β , et B forme avec C, un enchaînement B-C de formule (1) situé en position α , lesdits composés étant encore désignés composés de formule (Ic).

A ce titre, l'invention a plus particulièrement pour objet les composés susmentionnés de formule (Ic), caractérisés en ce que :

- l'enchaînement A-D comporte un groupe Ze et un groupe $Wi\beta$, tandis que l'enchaînement B-C comporte un groupe Ze et un groupe $Wi\alpha$,
- ou l'enchaînement A-D comporte un groupe $Zi\beta$ et un groupe We, tandis que l'enchaînement B-C comporte un groupe Ze et un groupe $Wi\alpha$,
- ou les enchaînements A-D et B-C comportent chacun un groupe $Zi\beta$ et un groupe We.

Des composés de formule (Ic) préférés sont ceux caractérisés par les formules suivantes :



L'invention concerne également les composés de formule (I), et plus particulièrement ceux de formule (Ia), (Ib), et (Ic), tels que définis ci-dessus, dans lesquels Z représente un groupe $\text{CH}_2\text{NR}_1\text{R}_2$, dans lequel l'un au moins de R_1 et R_2 représentent un anticorps déterminé, le cas échéant lié à la partie CH_2N dudit groupe via un espaceur.

De tels anticorps peuvent être choisis parmi ceux cités dans le Symposium Roche, du jeudi 7 juin 2001, Paris, EUROCANCER 2001, notamment parmi les anticorps suivants :

- J591 : IgG2A murine, anti PSMA (Prostate Spécifique Membrane Antigen), exprimé sur les cellules carcinomateuses humaines de prostate,

- B4 : IgG1 murine, anti CD19, exprimé sur les cellules de lymphome Ramos et Daudi,

- HuM195 : IgG1 humanisée, anti CD33 exprimé sur des cellules humaines de leucémie HL60,

- 3F8 : IgG3 murine, anti CD2 exprimé sur des cellules humaines de neuroblastome NMB7,

- Herceptin, trastuzumab : IgG1 humanisée, anti HER2 exprimé par les cellules humaines de carcinome du sein MCF7 et de l'ovaire SKOV3,

- 35A7 : dirigé contre l'antigène carcino-embryonnaire (CEA),

- Basiliximab, Simulect : entièrement chimérique, anti-CD25, utilisé dans la prévention du rejet de la greffe du rein,

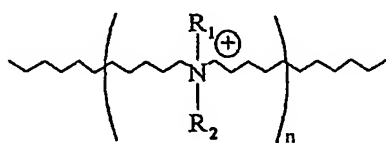
- Gentuzuma ozogomicin : entièrement humanisé, anti-CD33,

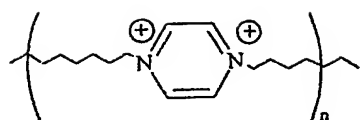
- Rituximab, Tositumomab : chimérique, anti-CD20, antigène exprimé dans plus de 95% des lymphocytes néoplasiques,

- BL22 : anti-CD22,

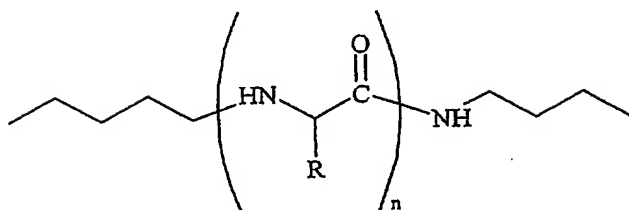
- SGN-10 : anti-Le Y, exprimé par différents types de carcinome, en particulier par les cellules épithéliales digestives et par les cellules acineuses pancréatiques.

A titre d'illustration, l'espaceur susmentionné est choisi parmi les groupes de formules suivantes :

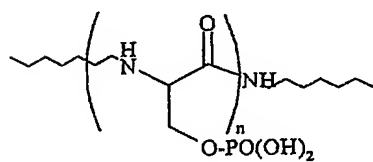
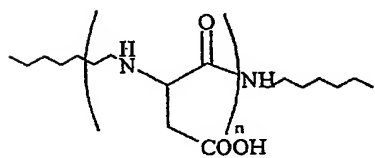
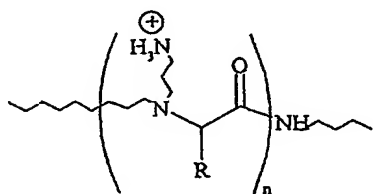




5

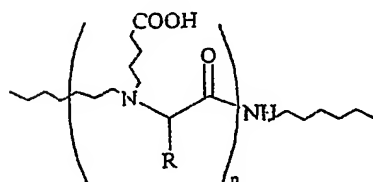
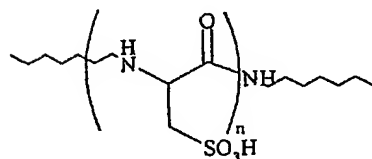


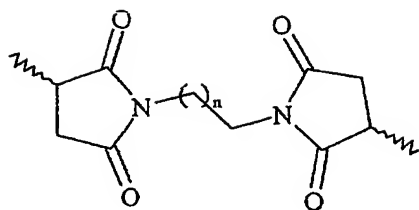
10



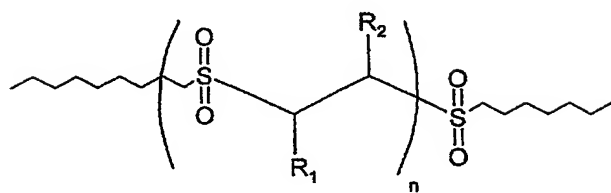
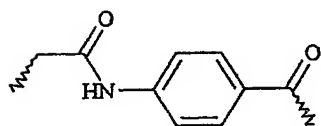
t

15

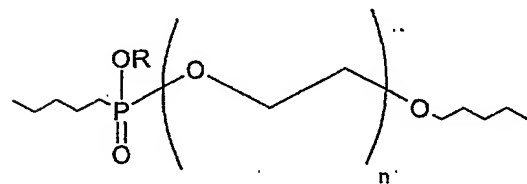
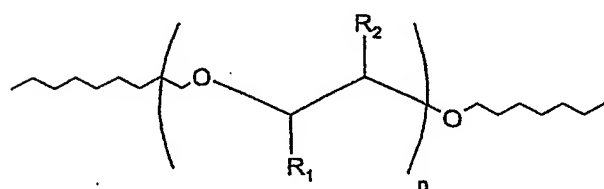
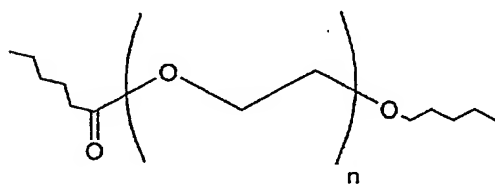




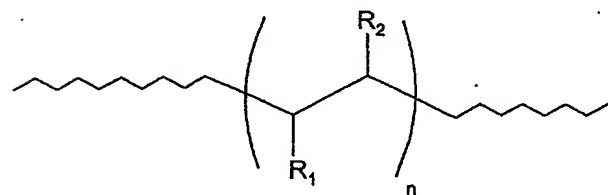
5

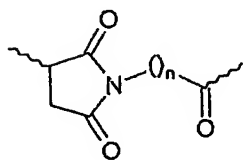
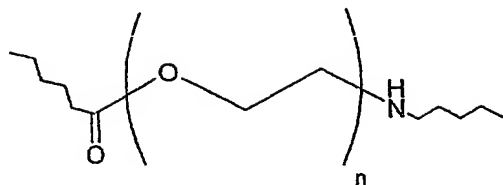


10

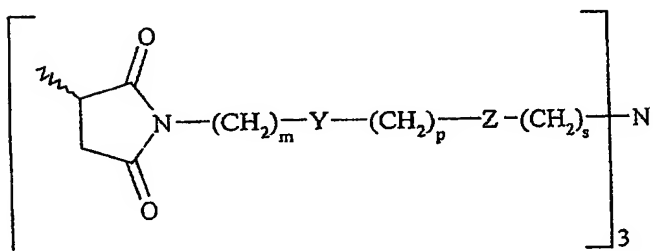


15

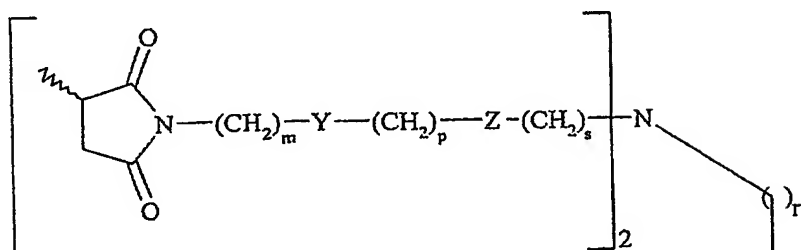




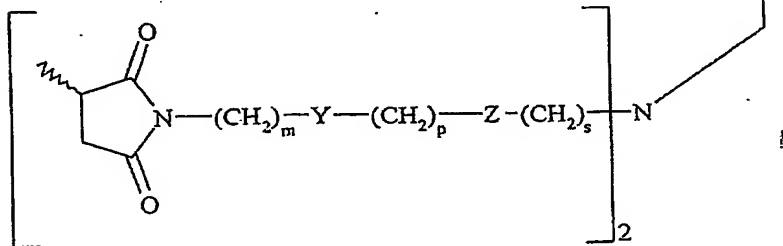
5



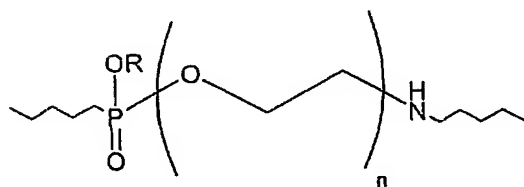
10

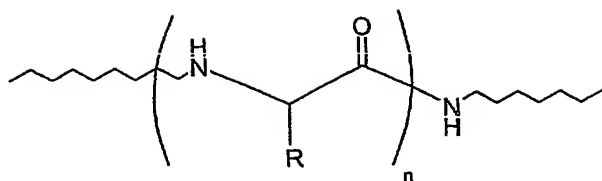


15



20





dans lesquelles n et r représentent un nombre entier variant de 1 à 10, R_1 et R_2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, H, ou un groupe alkyle linéaire, ramifié, ou cyclique, de 1 à 8 atomes de carbone, ou un groupe aryle ou alkylaryle, R représente
 5 une des chaînes latérales des 20 acides aminés naturels, Y et Z représentent des hétéroatomes tels que O ou S, m , p et s , indépendamment les uns des autres, représentent 0 ou un nombre entier variant de 1 à 10.

L'invention concerne également les complexes entre un composé tel que défini ci-dessus, et un radioélément choisi parmi les émetteurs α , ou un élément métallique
 10 divalent ou trivalent.

L'invention a plus particulièrement pour objet les complexes susmentionnés entre un composé tel que défini ci-dessus, et un radioélément émetteur α choisi parmi le bismuth-212 ou -213, l'actinium-225, ou l'astate-211.

L'invention concerne plus particulièrement encore les complexes susmentionnés
 15 entre un composé tel que défini ci-dessus, et un élément métallique divalent ou trivalent choisi parmi Y(III), In(III), Cd(II), Mg(II), Mn(III), Fe(III), et les lanthanides.

Dans les complexes de l'invention, les métaux sont situés au centre du noyau porphyrinique des composés susmentionnés, et sont associés aux atomes d'azote dudit
 noyau par des liaisons covalentes, dont deux sont de type datives.

L'invention a également pour objet toute composition pharmaceutique
 20 caractérisée en ce qu'elle comprend un complexe tel que défini ci-dessus, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

Avantageusement les compositions pharmaceutiques selon l'invention se
 présentent sous une forme administrable par voie intraveineuse.

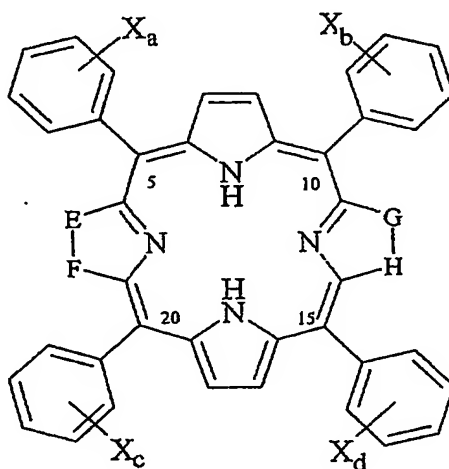
De préférence, les compositions pharmaceutiques susmentionnées sont
 25 caractérisées en ce que la posologie est d'environ 15 à 50 mCi par patient répartis en 3 à 6 fractions sur 2 à 4 jours.

L'invention concerne également l'utilisation de complexes tels que définis ci-dessus pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des cancers, ou pour
 30 la préparation de compositions destinées à l'imagerie médicale.

L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation de complexes tels que définis ci-dessus, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des cancers à petites cellules tumorales, tels que la leucémie myéloïde aiguë, les lymphomes non hodgkiniens, les dysplasies bronchopulmonaires, les cancers du sein métastatiques, les cancers colorectaux, les lymphomes, et les pathologies dans lesquelles sont impliqués les motifs antigéniques suivants : CD52, CD22, CD20, HLA-DR, CD33, LE-Y, Ep-CAM, ACE, CAN, EGFR, KSA, VEGF, HER2, GD2, tenascin.

L'invention concerne également un procédé de préparation des composés de formule (I) susmentionnés, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

– traitement du composé de formule (II) suivante



dans laquelle X_a , X_b , X_c , et X_d , représentent NH_2 , OH , $COOH$ ou CH_2Cl , et E, F, G, et H étant définis ci-dessus, ledit composé étant tel que :

. X_a , X_b , X_c , et X_d , sont en position α dans le cas de la synthèse de composés de formule (Ia),

. X_a , et X_c , sont en position α , et X_b et X_d sont en position β dans le cas de la synthèse de composés de formule (Ib),

. X_a , et X_d , sont en position β , et X_b et X_c sont en position α dans le cas de la synthèse de composés de formule (Ic),

avec un composé de formule $Y_a-C_6H_4-CH_2Cl$ dans laquelle Y_a représente, $COOH$, CH_2Cl , NH_2 , ou OH , respectivement,

- une étape de traitement du composé obtenu lors de l'étape précédente avec un composé de formule $Z-CH_2-W$ dans laquelle Z et W sont tels que définis ci-dessus, ce qui conduit à l'obtention d'un composé de formule (I) dont les différentes variantes de

formules (Ia), (Ib), et (Ic) sont séparées par purification, notamment par chromatographie basse pression sur gel de silice, ou HPLC préparative.

Les complexes susmentionnés sont obtenus par mise en présence des composés de formule (I) avec un radioélément tel que défini ci-dessus.

La description sera davantage illustrée à l'aide de la description détaillée qui suit de composés particuliers de l'invention, et de leur procédé d'obtention.

S'agissant du bismuth, compte tenu des propriétés de ce métal, à savoir son caractère azophile et oxophile et son nombre de coordination élevé (jusqu'à neuf atomes), les Inventeurs ont synthétisé des modèles correspondant le mieux possible aux exigences du métal. En effet, les atomes d'azote provenant du cycle porphyrinique interviennent dans la complexation du métal et les anses apportent au métal des groupes possédant des atomes d'oxygène. De plus, il faut noter que le ligand forme une cage capable d'accueillir et de stabiliser le métal. La figure 1 représente le squelette de base de ligands, ainsi que la méthode de synthèse de ces derniers.

L'apport de ce type de porphyrine par rapport aux porphyrines à piquets (*Buckingham, D.; Clarck, C.; Webley, W.J. Chem. Soc. Chem. Com. 1981, 192, Michaudet, L.; Richard, P.; Boitrel, B. Chem. Commun. 2000, 1589-1590, Michaudet, L. thèse de doctorat de l'Université de Bourgogne, 7/12/2000, Dijon*) réside dans la pré-organisation de l'anse (ou des anses). Le fait que les piquets ou les anses soient pré-organisés permet de disposer d'un groupe de type carboxylique (acide, ou ester) juste au dessus du métal. De plus, grâce à la modularité de la synthèse, il est envisageable de faire varier le nombre de groupes coordonnants.

Ce schéma, bien que représentant la base de la présente invention, n'est pas applicable et a déjà été publié (*Didier, A.; Michaudet, L.; Ricard, D.; Baveux Chambenoit, V.; Richard, P.; Boitrel, B. Eur.J. Org. Chem. 2001, 1917-1926*), et ce pour deux raisons différentes. D'une part, après saponification des fonctions ester (et par conséquent décarboxylation), il n'y a aucun contrôle de la position de la fonction acide résiduelle. D'autre part, ces porphyrines ne possèdent pas de point de fonctionnalisation ultérieure, nécessaire pour le greffage sur un anticorps, ou pour rendre le composé hydrosoluble.

Par contre, ce type de ligand possède une structure très rigide, avec une géométrie prédéterminée, qui devrait accroître la stabilité du complexe formé. C'est en effet pour des raisons de stabilisation de l'élément métallique que la synthèse du cyclohexylbenzyl

DTPA avait été mise au point, ce ligand présentant une nature plus rigide que le DTPA (Brechtel, M.; W.; Gansow, O. A. J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 1992, 1173).

Afin d'éviter l'obtention de deux produits différents tels que représentés dans la figure 1, la même stratégie de synthèse a été appliquée à l'isomère $\alpha\alpha\beta\beta$ (figure 2).

L'obtention d'une structure radio-cristallographique montre clairement que le groupement éthoxycarbonyl dirigé vers l'intérieur de la porphyrine est convenablement maintenu au-dessus du métal (figure 3).

L'invention consiste à utiliser le cyano-acétate d'éthyle ($\text{NC-CH}_2\text{-CO}_2\text{Et}$) au lieu du malonate d'éthyle lors de la synthèse décrite dans la figure 1, et à l'appliquer, en plus de l'isomère $\alpha\alpha\alpha\alpha$, aux isomères $\alpha\alpha\beta\beta$ et $\alpha\beta\alpha\beta$. Dans le cas de l'isomère $\alpha\alpha\alpha\alpha$, trois porphyrines sont ainsi obtenues, parmi lesquelles on peut purifier la porphyrine 5 qui possède la fonction ester orientée vers l'intérieur (figure 4).

Cette orientation de la fonction ester permet de rendre ces composés utilisables pour une coordination de métaux tels que le bismuth (III) ou les lanthanides. Par spectroscopie du proton, il est immédiat d'attribuer à une molécule la structure 5 du fait de sa symétrie et du blindage significatif subi par les groupes éthyles orientés vers l'intérieur de la cavité. En effet, par analogie avec le spectre de spectroscopie RMN du composé 2, les composés 5 et 6 sont facilement discernables. De plus, le composé 7 représente un ligand de même conformation, mais avec un seul groupement éthoxycarbonyl pour coordonner le métal.

Donc, après saponification dans un premier temps, et réduction de la fonction CN en $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ dans un deuxième temps, on obtient des produits dont la conformation est parfaitement connue et qui possèdent deux points de fonctionnalisation ultérieure (figure 5).

De même que décrit pour la figure 2, cette variante appliquée à l'atropisomère $\alpha\alpha\beta\beta$ donnera lieu aux six ligands représentés sur la figure 6.

L'intérêt des porphyrines, représentées dans la figure 6, réside dans l'identité de leurs deux faces tant pour la coordination du métal que pour le greffage à un anticorps. Cette structure est utilisable pour la construction d'anticorps monoclonaux bi-spécifiques. Ces derniers résultent de l'assemblage de deux « demi-anticorps » sur un espaceur bi-fonctionnel (tel qu'un dérivé de type bis-maléimide). La porphyrine 16 peut être considérée dans ce cadre à la fois comme élément complexant et comme élément pontant comme représenté schématiquement sur la figure 7.

Notons que la porphyrine a été greffée sur deux fragments Fab' via un espaceur bi-fonctionnel appelé SIAB pour (N-succinimidyl(4-iodoacétyl)-aminobenzoate. Ces deux fragments peuvent être de spécificité différente afin d'améliorer la spécificité de reconnaissance.

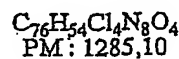
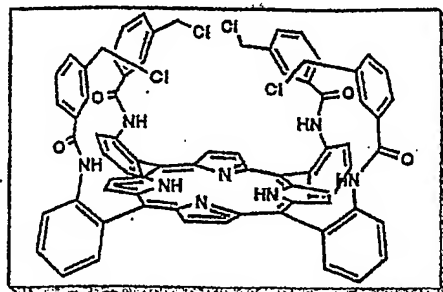
Notons également que deux fonctions thiols sont présentées sur le fragment Fab', et que par conséquent différents schémas de connexion sont possibles entre la porphyrine et l'anticorps.

Enfin, le fait d'obtenir le composé 3 (figure 1) à partir de l'atropisomère $\alpha\alpha\alpha\alpha$ démontre que la même séquence réactionnelle appliquée à l'atropisomère $\alpha\beta\alpha\beta$ donne lieu au composé 18, de type *bis-ansa* (figure 8). Ce type de composé est intéressant pour interdire toute interaction intermoléculaire comme la formation de dimères telle que décrite pour des porphyrines à piquets aliphatiques (Michaudet et al., 2000, susmentionné).

Une modélisation par dynamique moléculaire de la porphyrine 18 montre que la pré-organisation de cette superstructure dirige parfaitement une des deux fonctions carbonyle (appartenant à l'ester) vers le centre de coordination. Ce point signifie que l'on peut de nouveau différencier le groupement éthoxycarbonyl « intérieur » de celui « extérieur », et donc que si l'étape ii) est réalisée avec du cyanoacétate d'éthyle, on obtient de nouveau trois porphyrines 19, 20 et 21 (figure 9).

PARTIE EXPERIMENTALE

α -5,10,15,20-Tétrakis{2-[(3-chlorométhyl)benzoylamido]phényl}porphyrine : 1



Dans un bicol de 100 mL, on introduit 0,2 g de TAPP 4.0 (0,29 mmol), 0,5 mL de triéthylamine et 20 mL de THF, sous argon. 0,34 mL (2,3 mmol) du chlorure de l'acide

3-(chlorométhyl) benzoïque sont ajoutés au moyen d'une seringue. La réaction est réalisée à température ambiante pendant 12 heures, puis le mélange réactionnel est évaporé. On purifie par chromatographie sur colonne de silice, le produit désiré est élué avec un mélange de méthanol dans du dichlorométhane (0,1%) puis isolé avec un rendement de 81% (0,3 g, 0,23 mmol).

Analyse élémentaire : $C_{76}H_{54}N_8Cl_4O_4$, calculée (%) : C, 71,03 ; H, 4,24 ; N, 8,72 ; trouvée (%) : C, 70,89 ; H, 4,11 ; N, 8,83

Spectrométrie de masse (FAB) : $m/z = 1284,9 [M]^+$

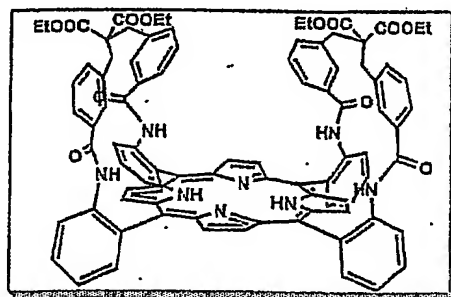
Infra-rouge (KBr, cm^{-1}) : 1680 (C=O)_{amide} 3415 (NH)

Spectrométrie de masse HRMS : m/z calculée = 1304,2920 pour $C_{56}H_{46}N_8O_8Na$
 m/z mesurée = 1304,2909

RMN 1H (δ ppm, $CDCl_3$, 300K : 8,99 (s, 8H, β -pyr.) ; 8,89 (d, $J = 8,3$ Hz, 4H, aro.) ; 8,02(dd, $J = 1,3$ Hz, $J = 7,5$ Hz, 4H, aro.) ; 7,92 (td, $J = 1,3$ Hz, $J = 8,3$ Hz, 4H, aro.) ; 7,81 (s, 4H, -NHCO) ; 7,59 (td, $J = 0,9$ Hz, $J = 7,6$ Hz, 4H, aro.) ; 6,52 (large s, 4H, aro_{piq}) ; 6,51 (d, $J = 8,1$ Hz, 4H, aro_{piq}) ; 6,40 (d, $J = 7,7$ Hz, 4H, aro_{piq}) ; 6,40 (d, $J = 7,7$ Hz, 4H, aro_{piq}) ; 6,00 (t, $J = 7,7$ Hz, 4H, aro_{piq}) ; 3,23 (s, 8H, -CH₂-) ; -2,47 (s, 2H).

RMN ^{13}C (δ ppm, $CDCl_3$, 300K) : 165,2 ; 138,8 ; 137,5 ; 135,6 ; 135,2 ; 132,4 ; 131,3 ; 131,0 ; 130,6 ; 128,4 ; 126,6 ; 126,0 ; 123,9 ; 121,3 ; 115,5 ; 44,6.

α -5,10 : α -15,20- Bis-{2,2' -[3,3'-(2,2-(diéthoxycarbonyl)propane-1,3-diyl) dibenzoylamido]diphényl}porphyrine : 2



$C_{90}H_{74}N_8O_{12}$
 PM : 1459,60

Dans un tricol de 50 mL, sous argon, on dissout 18 mg (0,8 mmol) de sodium dans 5 mL d'éthanol absolu. Après ½ heure, on ajoute, à l'aide d'une seringue, le malonate d'éthyle (118 μ l, 0,8 mmol). 50 mg de 1 (0,04 mmol), sont préalablement dissous dans 10 mL de THF, puis ajoutés goutte à goutte dans le mélange réactionnel.

Le brut est évaporé au bout de 24 heures, puis déposé sur colonne de silice. Le produit est élué avec un mélange de MeOH/CH₂Cl₂ et obtenu avec un rendement de 80% (46 mg, 0,03 mmol).

Analyse élémentaire : C₉₀H₇₄N₈O₁₂·CH₂Cl₂, calculée (%) : C, 70,76 ; H, 4,96 ; N, 7,25 trouvée (%) : C, 70,68 ; H, 4,06 ; N, 6,93

Infra-rouge (KBr, cm⁻¹) : 1726 (C=O)_{ester}, 1683 (C=O)_{amide}, 3417 (NH)

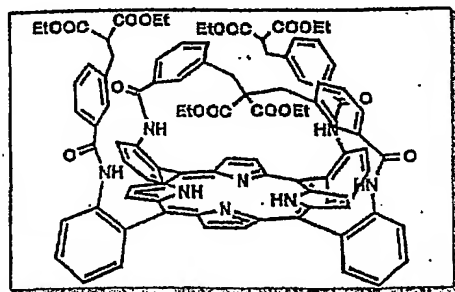
Spectrométrie de masse (FAB) : m/z = 1459,1 [M]⁺

Spectrométrie de masse HRMS : m/z calculée = 1481,5335 pour C₉₀H₇₄N₈NaO₁₂ ; m/z mesurée = 1481,5324

RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 300K) : 8,92 (s, 4H, β-pyr) ; 8,87 (s, 4H, β-pyr.) ; 8,69 (d, J = 8,4 Hz, 4H, aro.) ; 7,91 (td, J = 7,8 Hz, J = 1,3 Hz, 4H, aro.) ; 7,79 (dd, J = 7,5 Hz, J = 1,2 Hz, 4H, aro.) ; 7,49 (td, J = 7,5 Hz, 4H, aro.) ; 7,41 (s, 4H, -NHCO) ; 7,07 (d, J = 7,9 Hz, 4H, aro_{piq.}) ; 6,65 (d, J = 7,5 Hz, 4H, aro_{piq.}) ; 6,59 (s, 4H, aro_{piq.}) ; 6,39 (t, J = 7,7 Hz, 4H, aro_{piq.}) ; 3,98 (q, J = 6,9 Hz, 4H, -CH₂CH₃) ; 3,53 (q, J = 7,1 Hz, 4H, -CH₂CH₃) ; 2,38 (d, J = 13,8 Hz, 4H, -CH₂-) ; 2,19 (d, J = 13,8 Hz, 4H, -CH₂-) ; 1,09 (t, J = 6,9 Hz, 6H, -CH₂CH₃) ; 0,64 (t, J = 7,1 Hz, 6H, -CH₂CH₃) ; -2,95 (s, 2H).

RMN ¹³C (δ ppm, CDCl₃, 300K) : 170,9 ; 170,5 ; 166,7 ; 138,3 ; 136,5 ; 135,9 ; 134,7 ; 133,2 ; 132,1 ; 130,3 ; 128,6 ; 127,8 ; 126,3 ; 123,7 ; 122,7 ; 115,4 ; 31,7 ; 61,7 ; 61,4 ; 40,7 ; 14,4 ; 13,8.

α-5,15-{2,2'-[3,3'-(2,2-(diéthoxycarbonyl)propane-1,3-diyl)dibenzoylamido]diphényl} : α-10,20-Bis-{2,2'-[3,3'-(1,1-(diéthoxycarbonyl)ethane-2-yl)benzoylamido]phényl} porphyrine : 3



C₉₇H₈₆N₈O₁₆
PM : 1619,77

Le même mode opératoire que celui adopté pour synthétiser la molécule précédente est mis en œuvre. Au départ de 0,89 de sodium (40 mmol) et 5,9 mL de malonate d'éthyle (40 mmol) dans 35 mL d'éthanol absolu, on ajoute 50 mg (0,04 mmol) de porphyrine 1 dissoute dans 10 mL de THF. Le brut est chromatographié sur

une colonne de silice et le produit désiré est élué avec un mélange de pentane/chloroforme (5/100) avec un rendement de 74% (47 mg, 0,03 mmol).

Analyse élémentaire : $C_{97}H_{86}N_8O_{16} \cdot H_2O$, calculée (%) : C, 71,14 ; H, 4,42 ; N, 6,84 ; trouvée (%) : C, 69,92 ; H, 4,25 ; N, 6,63

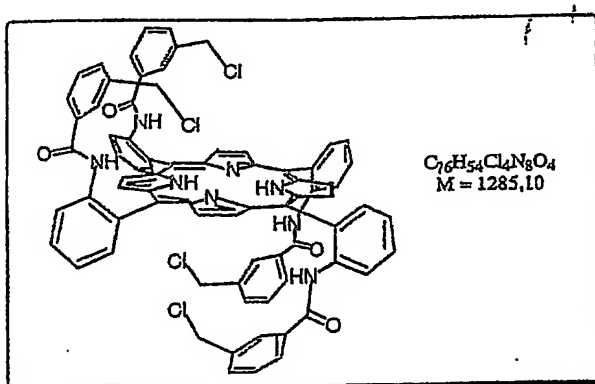
Spectrométrie de masse (MALDITOF) : $m/z = 1619,3 [M]^+$

Infra-rouge (KBr, cm^{-1}) : 1732 (C=O) ester, 1682 (C=O) amide, 3416 (NH)

RMN¹H (δ ppm, $CDCl_3$, 320K) : 9,08 (d, $J = 8,44$ Hz, 2H, aro) ; 9,06 (d, $J = 4,7$ Hz, 4H, β -pyr.) ; 8,95 (d, $J = 4,7$ Hz, 4H, β -pyr.) ; 8,71 (d, $J = 8,4$ Hz, aro.) ; 8,56 (large s, 2H, -NHCO) ; 8,04 (dd, $J = 1,1$ Hz, $J = 6,9$ Hz, 2H, aro.) ; 7,94 (large t, $J = 6,6$ Hz, 4 H, aro., -NHCO) ; 7,85 (td, $J = 1,3$ Hz, $J = 8,2$ Hz, 2H, aro.) ; 7,69 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H, aro_{piq.}) ; 7,65 (dd, $J = 1,3$ Hz, $J = 7,7$ Hz, 2H, aro.) ; 7,59 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, aro.) ; 7,55 (s, 2H, aro_{piq.}) ; 7,47 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, aro.) ; 6,97 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H, aro_{piq.}) ; 6,50 (d, $J = 7,8$ Hz, 4H, aro_{piq.}) ; 6,44 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H, aro_{piq.}) ; 5,88 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, aro_{piq.}) ; 4,84 (s, 2H, aro_{piq.}) ; 4,09 (m, 8H, -CH₂-CH₃) ; 3,38 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, -CH₂CH-) ; 2,81 (d, $J = 7,6$ Hz, 4H, -CH₂CH-) ; 1,63 (s, 4H, -CH₂-) ; 1,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 12H, -CH₂CH₃) ; 0,95 (large s, 4H, -CH₂, CH₃) ; -0,6 (large s, 6H, -CH₂CH₃) ; -2,25 (s, 2H).

RMN ¹³C (δ ppm, $CDCl_3$, 300K) : 168,8 ; 168,1 ; 166,6 ; 164,6 ; 139,2 ; 138,9 ; 138,0 ; 137,7 ; 136,1 ; 135,4 ; 135,2 ; 133,7 ; 132,9 ; 132,5 ; 131,9 ; 131,4 ; 130,6 ; 130,3 ; 128,8 ; 128,7 ; 128,5 ; 127,7 ; 125,8 ; 123,9 ; 123,5 ; 122,6 ; 120,9 ; 116,5 ; 115,1 ; 62,0 ; 53,6 ; 42,0 ; 34,1 ; 14,2 ; 12,0.

α -5,10 : β -15,20-Tétrakis{2-[(3-chlorométhyl)benzoylamido]phényl}
porphyrine : 4



Dans un bicol de 250 mL, on introduit 0,674 g (1 mmol) de TAPP $\alpha\alpha\beta\beta$, 2,22 mL (16 mmol) de triéthylamine et 100 mL de THF, sous argon. 0,71 mL (5 mmol) du

chlorure de l'acide 3-(chlorométhyl)benzoïque dissous dans 10 mL de THF sont ajoutés goutte-à-goutte. La réaction est réalisée à 0°C pendant 3 heures, puis le mélange réactionnel est évaporé. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de silice, le produit est élué par du dichlorométhane pur, puis isolé avec un rendement de 86% (1,10g).

RMN^1H 500 MHz (δ ppm, $CDCl_3$, 300K) : -2,52 (s, 2H, NH_{pyr}) ; 3,52 (d, 4H, $J_o = 12,1$ Hz, $(CH_2)_{benz}$) ; 3,55 (d, 4H, $J_o = 12,1$ Hz $(CH_2)_{benz}$) ; 6,39 (t, 4H, $J_o = 7,7$ Hz, aro_{piq}) ; 6,52 (d, 4H, $J_o = 8,3$ Hz, aro_{piq}) ; 6,55 (s, 4H, aro_{piq}) ; 6,74 (d, 4H, $J_o = 7,5$ Hz, aro_{piq}) ; 7,61 (t, 4H, $J_o = 7,5$ Hz, aro) ; 7,66 (s, 4H, $NHCO$) ; 7,93 (t, 4H, $J_o = 8,3$ Hz, aro) ; 8,07 (d, 4H, $J_o = 7,3$ Hz, aro) ; 8,90 (d, 4H, $J_o = 8,3$ Hz, aro) ; 8,99 (s, 4H, β -pyr) ; 9,00 (s, 4H, β -pyr).

$RMN^{13}C$ 125 MHz (δ ppm, $CDCl_3$, 300K) : 44,8 ; 115,4 ; 121,5 ; 123,9 ; 126,3 ; 126,6 ; 128,7 ; 130,7 ; 131,3 ; 135,2 ; 135,5 ; 137,6 ; 138,8 ; 165,2.

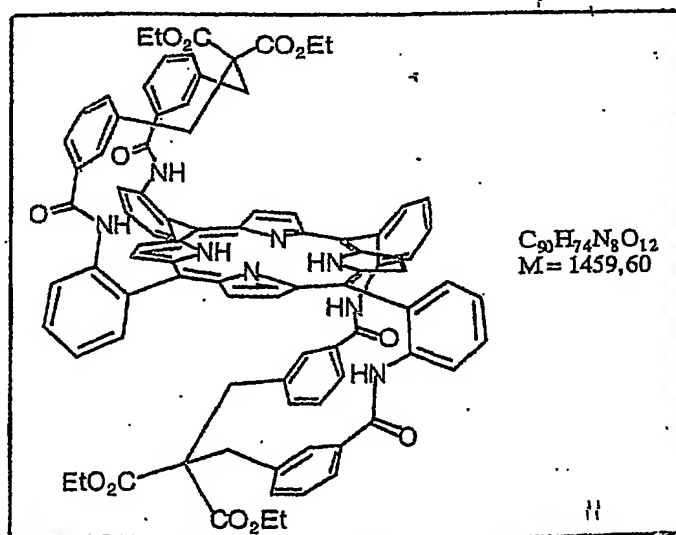
UV-vis (CH_2Cl_2 , λ/nm ($10^{-3} \cdot \epsilon$, $M^{-1} \cdot cm^{-1}$)) : 422 (363,8) ; 515 (20,6) ; 549 (5,1) ; 589 (6,2) ; 646 (2,6).

Spectrométrie de masse (SMHR, LSIMS) calculée $m/z = 1305,2920$ $[M+Na]^+$ pour $C_{76}H_{54}Cl_4N_8NaO_4$, trouvée 1305,2899.

Analyse élémentaire : pour $C_{76}H_{54}Cl_4N_8O_4$, calculée (%) : C, 71,03 ; H, 4,24 ; N, 8,72 ; trouvée (%) : C, 70,62 ; H, 4,19 ; N, 8,94.

Infrarouge (KBr, ν cm^{-1}) : 3420 5NH) ; 1684 (CO).

α -5,10: β -15,20-Bis{2,2'-[3,3'-(2,2'-(diéthoxycarbonyl)propane-1,3-diyl)dibenzoylamido]diphényl}porphyrine : 5



Dans un tricol de 50 mL, sous argon, on dissout 0,19 mg (8,2 mmol) de sodium dans 30 mL d'éthanol absolu. Après 30 minutes, on ajoute à l'aide d'une seringue, le malonate d'éthyle (1,24 mL, 8,2 mmol). 0,35 g (0,27 mmol) de **4** sont préalablement dissous dans 20 mL de THF, puis ajoutés goutte-à-goutte dans le mélange réactionnel. Le brut est évaporé au bout de 2 heures, puis le résidu est déposé sur colonne de silice. Le produit est élué avec du dichlorométhane et obtenu avec un rendement de 75% (0,30g).

RMN¹H 500 MHz (δ ppm, CDCl₃, 323K) : -2,16 (s, 2H, NH_{pyr}), -0,03 (t, 6H, J = 7,0 Hz, CH₂(CH₃)_i) ; 0,57 (d, 4H, J_o = 13,7 Hz, (CH₂)_{benz}), 0,63 (t, 6H, J_o = 7,0 Hz, CH₂(CH₃)_o) ; 1,44 (d, 4H, J_o = 13,5 Hz, (CH₂)_{benz}) ; 2,46 (q, 4H, J_o = 7,0 Hz, (CH₂)_iCH₃) ; 3,29 (q, 4H, J_o = 7,0 Hz, (CH₂)_oCH₃) ; 4,84 (s, 4H, aro_{piq}) ; 6,61 (d, 4H, J_o = 7,6 Hz, aro_{piq}) ; 6,93 (t, 4H, J_o = 7,6 Hz, aro_{piq}) ; 7,42 (s, 4H, NHCO) ; 7,51 (td, 4H, J_o = 7,6 Hz, J_m = 1,2 Hz, aro_{piq}) ; 7,55 (td, 4H, J_o = 7,3 Hz, J_m = 1,6 Hz, aro) ; 7,87 (td, 4H, J_o = 7,3 Hz, J_m = 1,0 Hz, aro) ; 7,89 (dd, 4H, J_o = 8,4 Hz, aro) ; 8,69 (s, 4H, β -pyr) ; 8,70 (dd, 4H, J_o = 8,4 Hz, J_m = 1,0 Hz, aro) ; 8,98 (s, 4H, β -pyr).

RMN¹³C 125 MHz (δ ppm, CDCl₃, 323K) : 12,9 ; 13,7 ; 40,5 ; 59,5 ; 60,3 ; 60,9 ; 115,2 ; 122,8 ; 123,9 ; 126,1 ; 127,2 ; 128,6 ; 130,3 ; 130,6 ; 132,4 ; 133,0 ; 133,4 ; 134,0 ; 134,9 ; 135,9 ; 139,0 ; 165,1 ; 168,9 ; 169,7.

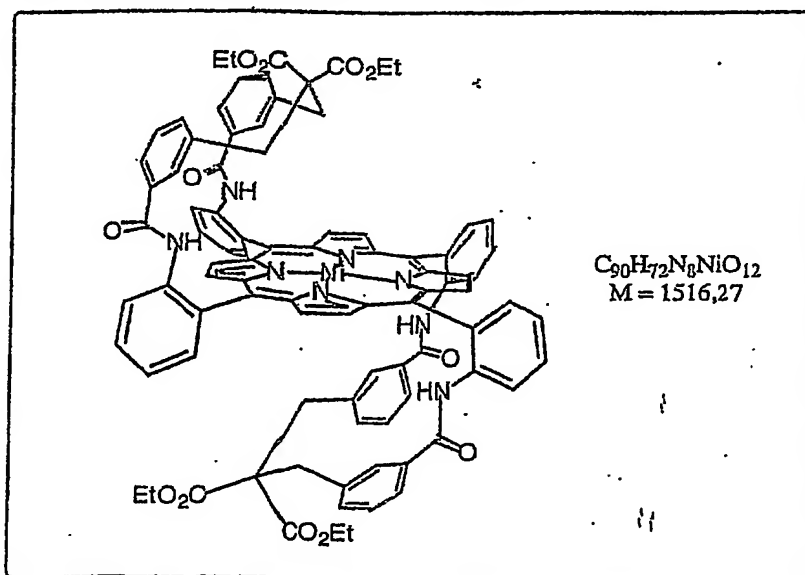
UV-vis (CH₂Cl₂, λ /nm (10^{-3} . ϵ , M⁻¹.cm⁻¹)) : 422 (433,5) ; 516 (17,4) ; 550 (4,8) ; 590 (5,6) ; 647 (1,4).

Spectrométrie de masse (FAB) : m/z = 1458,6 [M]⁺.

Analyse élémentaire : pour C₉₀H₇₄N₈O₁₂, calculée (%) : C, 74,06 ; H, 5,11 ; N, 7,68 ; trouvée (%) : C, 74,25 ; H, 5,35 ; N, 7,30.

Infrarouge : (KBr, ν cm⁻¹) : 3426 (NH) ; 1728 (CO) ; 1686 (CO).

5Ni (structure radiocristallographique de la figure 3)



45 mg de 5 sont dissous dans 1,5 mL de pyridine. Un excès d'acétate de nickel est ajouté. La solution est portée à reflux pendant 1 heure, puis les solvants sont évaporés. Le résidu est dissout dans CH_2Cl_2 , filtré et séché à nouveau. Après chromatographie sur colonne de silice (éluant : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (98/2), le produit désiré est obtenu avec un rendement de 98%).

RMN^1H MHz (δ ppm, CDCl_3 , 323K) : 0,16 (t, 6H, $J_o = 7,1$ Hz, $\text{CH}_2(\text{CH}_3)_i$) ; 0,70 (t, 6H, $J_o = 7,1$ Hz, $\text{CH}_2(\text{CH}_3)_o$) ; 1,01 (d, 4H, $J_o = 13,7$ Hz, $(\text{CH}_2)_{\text{benz}}$) ; 1,66 (d, 4H, $J_o = 13,7$ Hz, $(\text{CH}_2)_{\text{benz}}$) ; 2,81 (q, 4H, $J = 7,6$ Hz, aro_{piq}) ; 3,41 (q, 4H, $J = 7,1$ Hz, $(\text{CH}_2)_o\text{CH}_3$) ; 4,85 (s, 4H, aro_{piq}) ; 6,67 (d, 4H, $J = 7,6$ Hz, aro_{piq}) ; 6,96 (t, 4H, $J = 7,6$ Hz, aro_{piq}) ; 7,34 (s, 4H, NHCO) ; 7,47 (td, 4H, $J_o = 7,6$ Hz, $J_m = 0,9$ Hz, aro_{piq}) ; 7,59 (td, 4H, $J_o = 7,7$ Hz, $J_m = 1,4$ Hz, aro) ; 7,77 (dd, 4H, $J_o = 7,6$ Hz, $J_m = 1,2$ Hz, aro) ; 7,82 (td, 4H, $J_o = 8,1$ Hz, $J_m = 1,2$ Hz, aro) ; 8,65 (s, 4H, β -pyr) ; 8,70 (dd, 4H, $J_o = 8,1$ Hz, $J_m = 0,9$ Hz, aro) ; 8,85 (s, 4H, β -pyr).

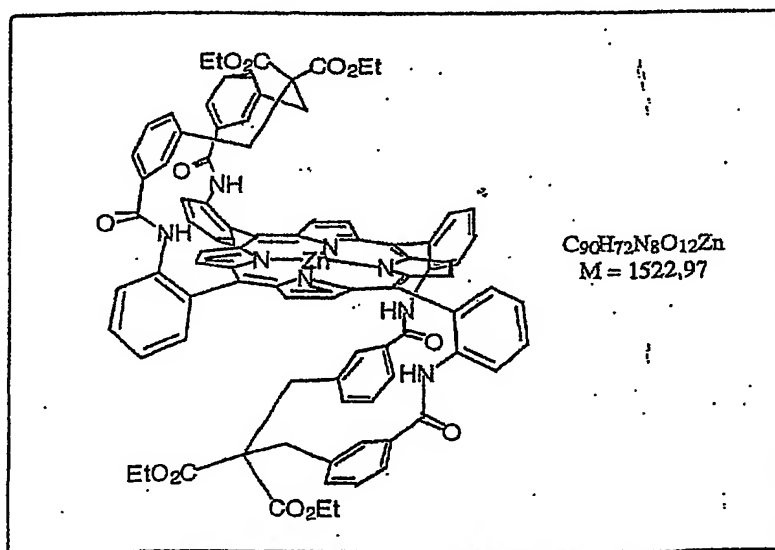
RMN^{13}C 125 MHz (δ ppm, CDCl_3 , 323K) : 13,1 ; 13,8 ; 40,6 ; 60,6 ; 61,0 ; 114,5 ; 122,4 ; 123,8 ; 126,2 ; 127,3 ; 128,7 ; 130,3 ; 132,7 ; 133,0 ; 133,4 ; 133,9 ; 134,1 ; 136,0 ; 138,7 ; 164,7 ; 170,0.

Spectrométrie de masse (MALDI/TOF) $m/z = 1514,71$ $[\text{M}]^+$.

Analyse élémentaire : pour $\text{C}_{90}\text{H}_{72}\text{N}_8\text{NiO}_{12} \cdot \text{H}_2\text{O}$, calculée (%) : C, 70,45 ; H, 4,86 ; N, 7,30 ; trouvée (%) : C, 70,54 ; H, 5,21 ; N, 7,06.

Infrarouge (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$) : 3419 (NH) ; 1687 (CO).

5Zn



Ce complexe a été préparé à partir de 5, selon la méthode suivante. 50 mg de porphyrine base sont dissous dans 10 mL d'un mélange $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (2%). Un excès d'acétate de zind dihydraté et d'acétate de sodium sont ajoutés. La solution est portée à reflux pendant 1 heure, puis les solvants sont évaporés. Le résidu est dissous dans CH_2Cl_2 , filtré et séché à nouveau. Après chromatographie sur colonne de silice (éluant : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (97/3)), un produit rose-violet est isolé avec un rendement quantitatif (98%).

RMN^1H 500 MHz (δ ppm, CDCl_3 , 323K) : -0,40 (d, 4H, $J_o = 13,0$ Hz, $(\text{CH}_2)_{\text{benz}}$) ; 0,11 (t, 6H $J_o = 7,1$ Hz; $\text{CH}_2(\text{CH}_3)_i$) ; 0,21 (t, 6H, $J_o = 7,1$ Hz, $\text{CH}_2(\text{CH}_3)_o$) ; 1,31 (d, 4H, $J_o = 13,0$ Hz, $(\text{CH}_2)_{\text{benz-}}$) ; 2,27 (q, 4H, $J_o = 7,2$ Hz, $(\text{CH}_2)_i\text{CH}_3$) ; 2,46 (q, 4H, $J_o = 7,2$ Hz, $(\text{CH}_2)_o\text{CH}_3$) ; 3,82 (s, 4H, aro_{piq}) ; 6,54 (td, 4H, $J_o = 7,7$ Hz, $J_m = 1,3$ Hz aro_{piq}) ; 6,94 (t, 4H, $J_o = 7,7$ Hz, aro_{piq}) ; 7,26 (s, 4H, NHCO) ; 7,55 (td, 4H, $J_o = 7,6$ Hz, $J_m = 1,2$ Hz, aro_{piq}) ; 7,62 (td, 4H, $J_o = 8,1$ Hz, $J_m = 1,6$ Hz, aro) ; 7,86 (td, 4H, $J_o = 8,1$ Hz, $J_m = 1,5$ Hz, aro) ; 7,99 (dd, 4H, $J_o = 7,5$ Hz, $J_m = 1,2$ Hz, aro) ; 8,69 (dd, 4H, $J_o = 8,3$ Hz, $J_m = 0,9$ Hz, aro) ; 8,79 (s, 4H, β -pyr) ; 9,03 (s, 4H, β -pyr).

RMN^{13}C 125 MHz (δ ppm, CDCl_3 , 300K) : 13,1 ; 13,3 ; 40,5 ; 60,4 ; 115,8 ; 122,4 ; 123,9 ; 124,7 ; 127,6 ; 128,8 ; 130,1 ; 132,7 ; 132,9 ; 133,0 ; 133,7 ; 133,9 ; 134,5 ; 139,2 ; 151,1 ; 151,9 ; 164,3 ; 168,2 ; 170,1.

Spectrométrie de masse (MALDI/TOF) : $m/z = 1522,01$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Analyse élémentaire : pour $\text{C}_{90}\text{H}_{72}\text{N}_8\text{O}_{12}\text{Zn} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, calculée (%) : C, 69,34 ; H, 4,91 ; N, 7,19 ; trouvée (%) : C, 69,09 ; H, 4,90 ; N, 7,43.

Infrarouge (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$) : 3420 (NH) ; 1728 (CO) ; 1683 (CO)

Préparation des composés 11, 12 et 13 (voir Figure 6)

Conditions expérimentales :

Dans un ballon de 250 mL, sous argon, on dissout 715 mg (31,1 mmol) de sodium dans 45 mL d'éthanol absolu. Après 1 heure, on ajoute à l'aide d'une seringue, le cyanoacétate d'éthyle (3,32 mL ; 31,1 mmol). La solution blanchit après quelques minutes. Le mélange est maintenu sous agitation pendant 1 heure. 400 mg (0,311 mmol) de **4** sont préalablement dissous dans 70 mL de THF, puis ajoutés goutte à goutte dans le mélange réactionnel. Le brut est évaporé après 12 heures, puis le résidu est précipité par un mélange de dichlorométhane et de pentane. Le précipité est dissout dans un minimum de dichlorométhane afin d'être déposé sur colonne de silice. Une montée progressive à 0,2 % en méthanol permet d'obtenir les 3 produits attendus selon la position relative des groupes CN et CO₂Et. Plusieurs colonnes de chromatographie sont nécessaires afin d'obtenir ces 3 produits en pureté satisfaisante avec les rendements suivants : (8 mg, 2%), (70 mg, 17%) (150 mg, 36%).

Le rendement global de la réaction est évalué à 72 %.

Caractérisation :

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 300 K) : δ = 8,96 (s, 4H, β -pyr) ; 8,75 (d, J = 8,2 Hz, 4H) ; 8,62 (s, 4H, β -pyr) ; 7,87 (m, 8H) ; 7,71 (d, J = 7,9 Hz, 4H) ; 7,54 (t, J = 7,7 Hz, 4H) ; 7,31 (s, 4H, NH) ; 7,08 (t, J = 7,7 Hz, 4H) ; 6,77 (d, J = 7,1 Hz, 4H) ; 4,42 (s, 4H, H₂) ; 1,90 (q, J = 7,1 Hz, 4H, CH₂CH₃) ; 1,53 [d, J = 12,9 Hz, 4H, CH₂] ; -0,20 [br, 4H, CH₂] ; -0,56 (t, J = 7,1 Hz, 6H, CH₂CH₃) ; -1,96 (s, 2H).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 300 K) : δ = 8,98 (s, 2H, β -pyr) ; 8,96 (s, 2H, β -pyr) ; 8,84 (d, J = 8,2 Hz, 2H) ; 8,70 (d, J = 4,7 Hz, 2H, β -pyr) ; 8,62 (d, J = 4,7 Hz, 2H, β -pyr) ; 8,52 (d, J = 8,2 Hz, 2H) ; 8,34 (d, J = 7,4 Hz, 2H) ; 7,92 (t, J = 7,9 Hz, 2H) ; 7,83 (t, J = 7,9 Hz, 2H) ; 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 2H) ; 7,71 (t, J = 7,9 Hz, 2H) ; 7,61 (d, J = 7,7 Hz, 2H) ; 7,57 (s, 2H, NH) ; 7,54 (d, J = 7,4 Hz, 2H) ; 7,40 (t, J = 7,4 Hz, 2H) ; 7,08 (t, J = 7,7 Hz, 2H) ; 6,94 (t, J = 7,7 Hz, 2H) ; 6,89 (s, 2H, NH) ; 6,74 (d, J = 7,7 Hz, 2H) ; 6,38 (d, J = 7,7 Hz, 2H) ; 5,18 (s, 2H, H₂) ; 3,58 (s, 2H, H₂) ; 2,97 [q, J = 7,1 Hz, 2H, (CH₂)₆CH₃] ; 2,10 [q, J = 7,1 Hz, 2H, (CH₂)₆CH₃] ; 1,77 [d, J = 12,9 Hz, 2H, CH₂] ; 1,39 [d, J = 12,9 Hz, 2H, CH₂] ; 0,83 [d, J = 12,9 Hz, 2H, CH₂] ; 0,11 [t, J =

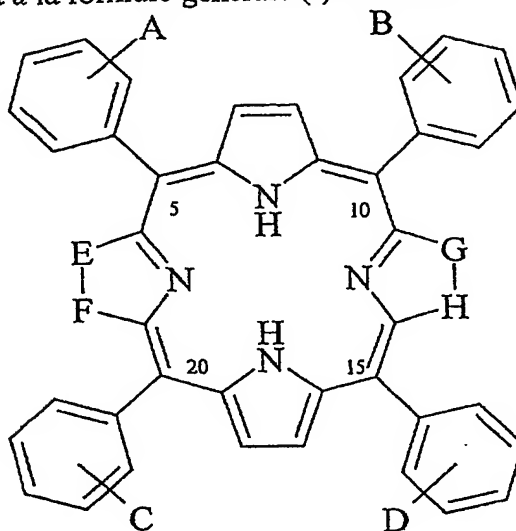
7,1 Hz, 3H, $\text{CH}_2(\text{CH}_3)_e$] ; -0,56 [t, $J = 7,1$ Hz, 3H, $\text{CH}_2(\text{CH}_3)_i$] ; -1,91 [d, $J = 12,9$ Hz, 2H, CH_2] ; -2,04 (s, 2H).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , 300 K) : $\delta = 9,06$ (s, 4H, β -pyr) ; 8,71 (s, 4H, β -pyr) ; 8,54 (d, $J = 8,2$ Hz, 4H) ; 8,10 (d, $J = 7,4$ Hz, 4H) ; 7,89 (t, $J = 7,9$ Hz, 4H) ; 7,62 (m, 8H) ; 7,08 (s, 4H, NH) ; 6,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 4H) ; 6,40 (d, $J = 7,7$ Hz, 4H) ; 3,87 (s, 4H, H_2) ; 2,94 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H, CH_2CH_3) ; 1,54 [d, $J = 12,4$ Hz, 4H, CH_2] ; 0,10 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H, CH_2CH_3) ; -1,41 [d, $J = 12,4$ Hz, 4H, CH_2] ; -1,96 (s, 2H).

ESI-HRMS : m/z =	calculé	1387,48063 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
	trouvé	1387,4784

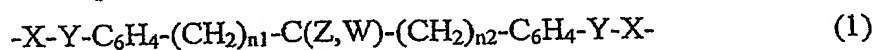
REVENDICATIONS

1. Composés répondant à la formule générale (I) suivante :



dans laquelle :

- lorsque A forme avec C une chaîne, dite chaîne A-C, de formule (1) suivante :



dans laquelle :

. lorsque X représente NH, O, CO ou CH₂, Y représente respectivement CO, CH₂, NH, ou O,

. n₁ et n₂, indépendamment l'un de l'autre représente un nombre entier compris entre 1 et 3,

. Z représente :

* un groupe électro-attracteur tel que CN, NO₂, ou CO₂⁻,

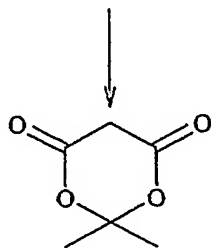
* ou un groupe CH₂NR₁R₂, dans lequel R₁ et R₂ représentent, indépendamment l'un de l'autre, H, ou un groupe alkyle linéaire, ramifié, ou cyclique, de 1 à 8 atomes de carbone, ou un groupe aryle ou alkylaryle, ou un anticorps déterminé, le cas échéant lié à la partie CH₂N dudit groupe via un espaceur,

* ou un groupement aryle substitué par une fonction SO₃R₃, ou SO₂R₃, dans laquelle R₃ représente H, ou un cation choisi parmi les métaux alcalins tels que Na⁺, ou K⁺, ou R₃ représente un groupe NR₄R₅ dans lequel R₄ et R₅ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe alkyle linéaire, ramifié, ou cyclique, de 1 à 8 atomes de carbone, ou R₃ représente un groupe para-nitro aryle,

. W représente un groupe CO₂⁻ ou COOR₆ dans lequel R₆ représente H ou un groupe alkyle linéaire, ramifié, ou cyclique, de 1 à 8 atomes de carbone, ou un groupe

aryle, ou un alcool appauvri en électrons tel qu'un groupe para-nitro phénol ou ortho-para-nitro phénol,

. ou Z et W forment en association avec l'atome de carbone qui les portent un cycle désigné acide de Meldrum de formule suivante :

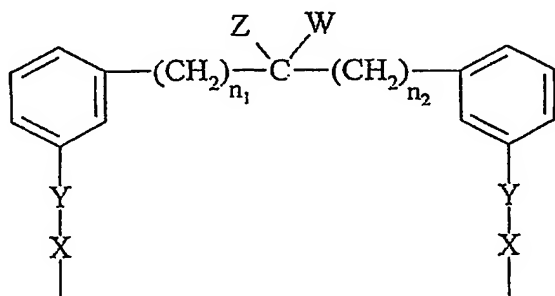


alors B forme avec D une chaîne, dite chaîne B-D, de formule (1) susmentionnée, lesdites chaînes A-C, et B-D, étant situées indépendamment l'une de l'autre, au dessus (position α) ou au dessous (position β) du plan du macrocyle porphyrinique,

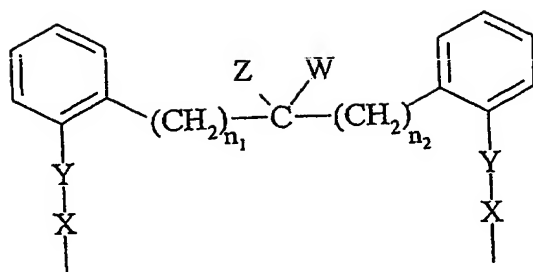
- ou lorsque A forme avec D une chaîne, dite chaîne A-D, de formule (1) susmentionnée, alors B forme avec C une chaîne, dite chaîne B-C, de formule (1) susmentionnée, l'une desdites chaînes A-D ou B-C, étant située au dessus (position α) du plan du macrocyle porphyrinique, tandis que l'autre chaîne A-D ou B-C, est située ou au dessous (position β) du plan du macrocyle porphyrinique,

- E représente en association avec F, et H représente en association avec G, indépendamment les uns des autres, $\text{CH}=\text{CH}$, ou CH_2-CH_2 .

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que les enchaînements de formule (1) sont choisis parmi les suivants



ou



dans lesquels les groupes Z et W sont :

- soit dirigés vers l'intérieur desdits composés et sont situés au dessus ou au dessous du plan du macrocycle porphyrinique suivant que lesdits enchaînements de formule (1) sont situés respectivement en α ou en β , et sont respectivement désignés $Z_{i\alpha}$ et $W_{i\alpha}$, ou $Z_{i\beta}$ ou $W_{i\beta}$,

- soit dirigés vers l'extérieur desdits composés, et sont respectivement désignés Z_e et W_e .

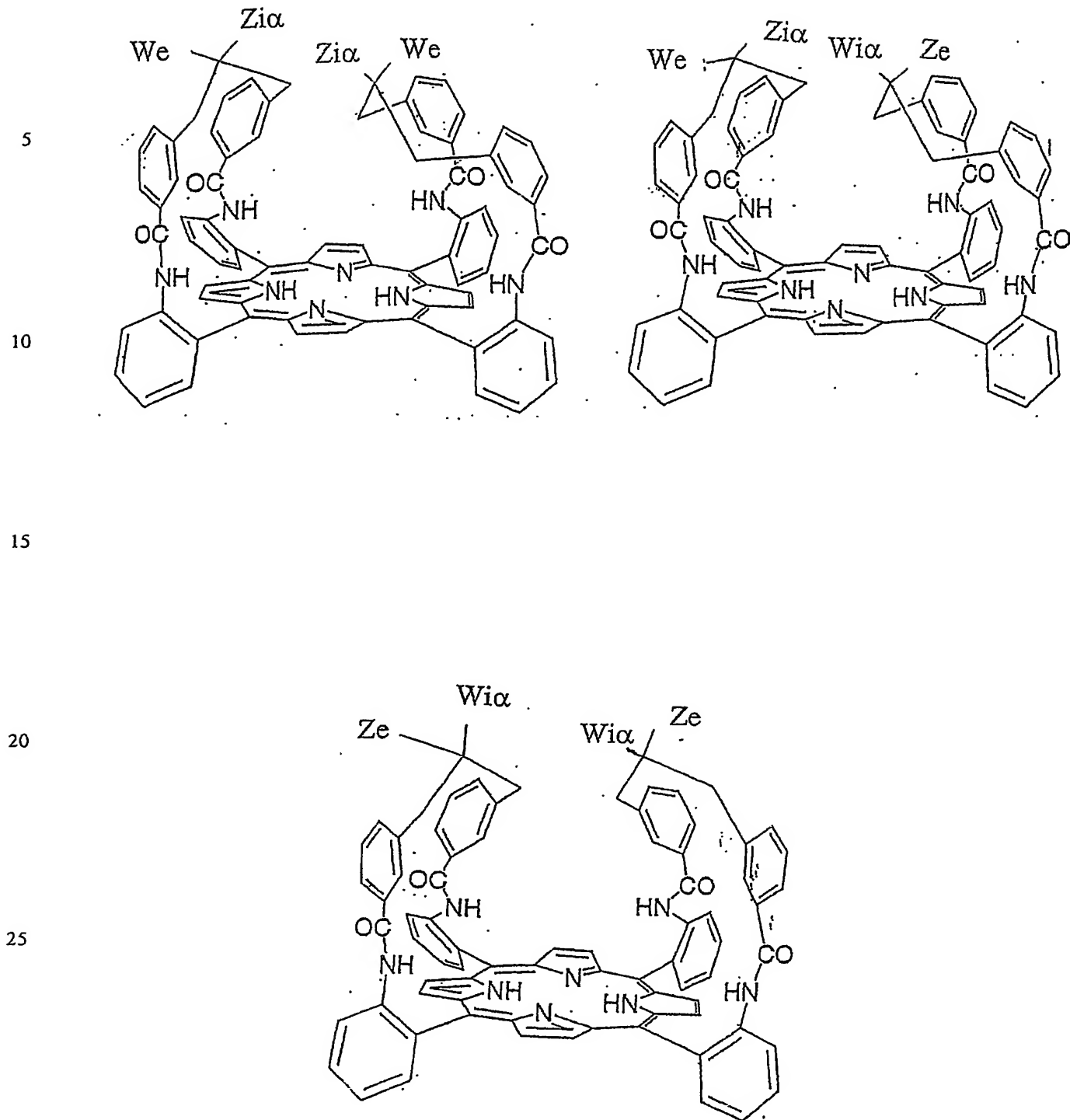
3. Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que A, B, C, et D sont en ortho, et/ou en ce que E représente en association avec F, et H représente en association avec G, CH_2-CH_2 .

4. Composés selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que A forme avec C, et B forme avec D, des enchaînements de formule (1) respectivement désignés A-C et B-D, ces deux enchaînements étant situés en α .

5. Composés selon la revendication 4, caractérisés en ce que :

- les enchaînements A-C et B-D comportent chacun un groupe $Z_{i\alpha}$ et un groupe W_e ,
- ou l'enchaînement A-C comporte un groupe $Z_{i\alpha}$ et un groupe W_e , tandis que l'enchaînement B-D comporte un groupe Z_e et un groupe $W_{i\alpha}$,
- ou les enchaînements A-C et B-D comportent chacun un groupe Z_e et un groupe $W_{i\alpha}$.

6. Composés selon la revendication 4 ou 5, caractérisés par les formules suivantes:

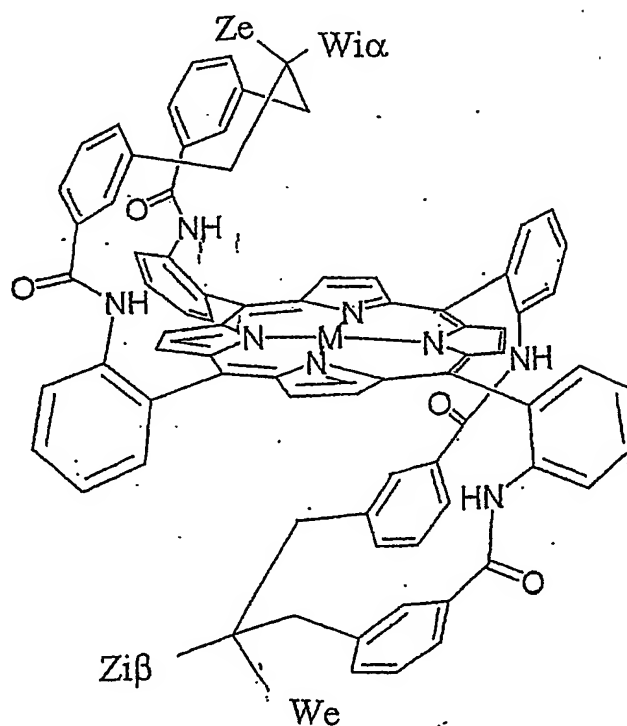
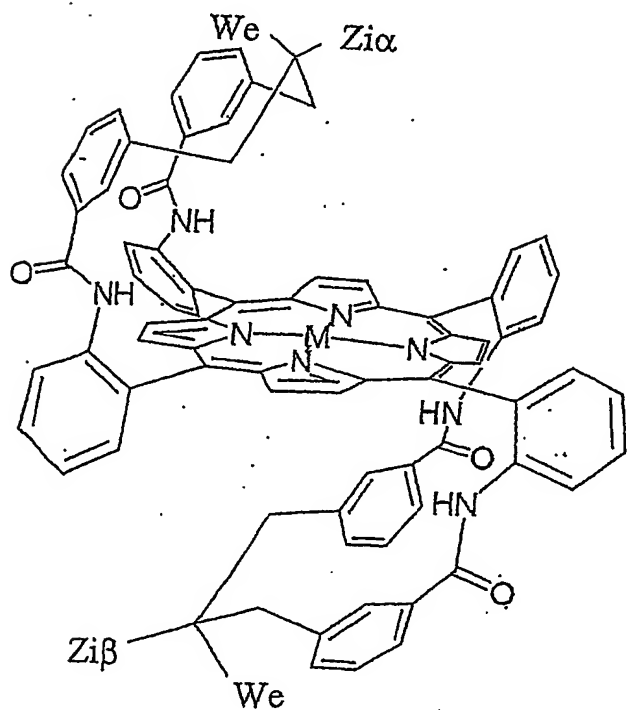


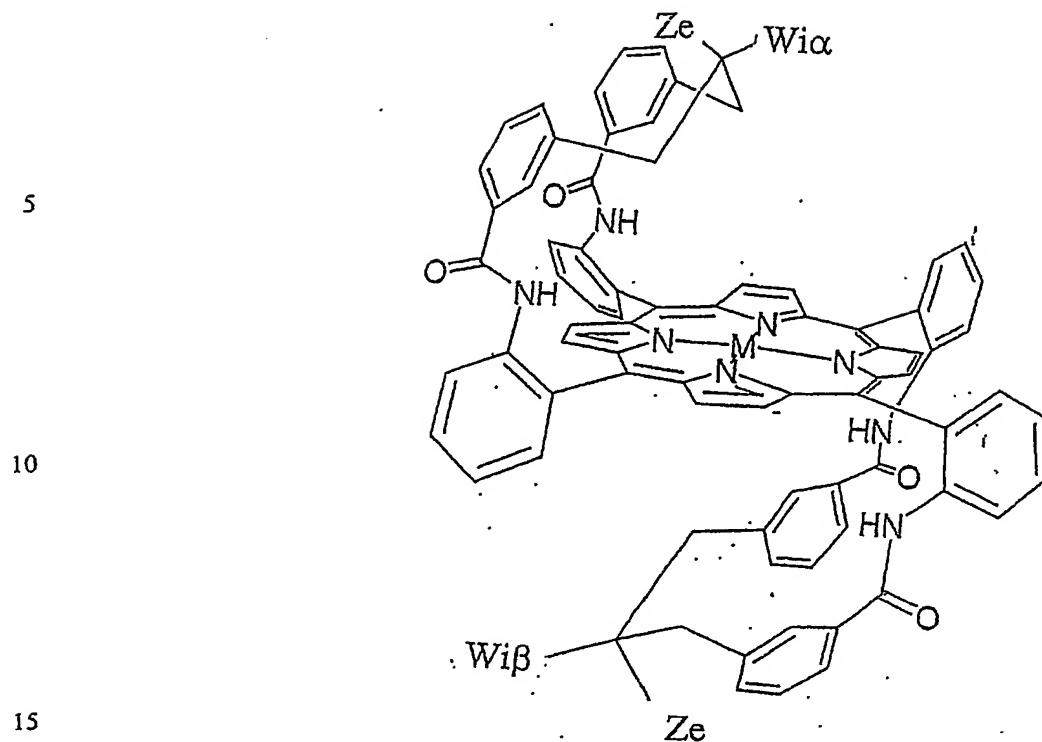
7. Composés selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que A forme avec C un enchaînement A-C de formule (1) situé en position α , et B forme avec D, un enchaînement B-D de formule (1) situé en position β .

8. Composés selon la revendication 7, caractérisés en ce que :

- l'enchaînement A-C comporte un groupe $Zi\alpha$ et un groupe We , tandis que l'enchaînement B-D comporte un groupe $Zi\beta$ et un groupe We ,
- ou l'enchaînement A-C comporte un groupe Ze et un groupe $Wi\alpha$, tandis que l'enchaînement B-D comporte un groupe $Zi\beta$ et un groupe We ,
- ou l'enchaînement A-C comporte un groupe Ze et un groupe $Wi\alpha$, tandis que l'enchaînement B-D comporte un groupe Ze et un groupe $Wi\beta$.

9. Composés selon la revendication 7 ou 8, caractérisés par les formules suivantes:



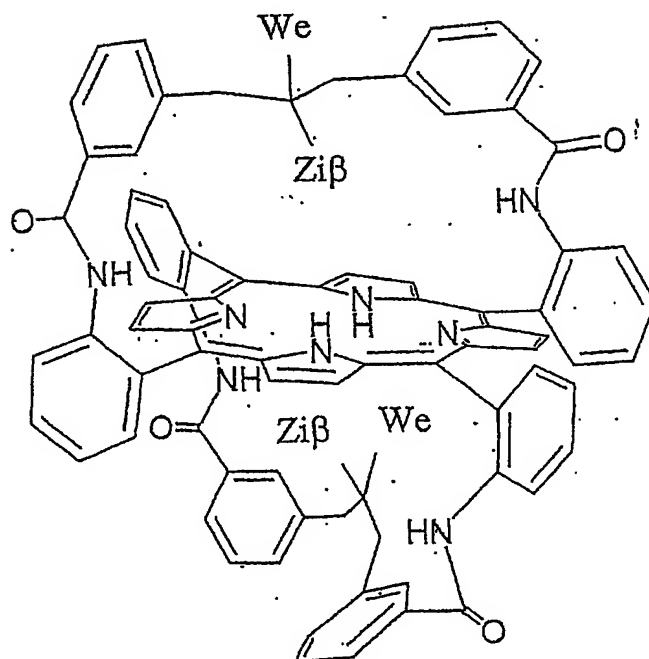
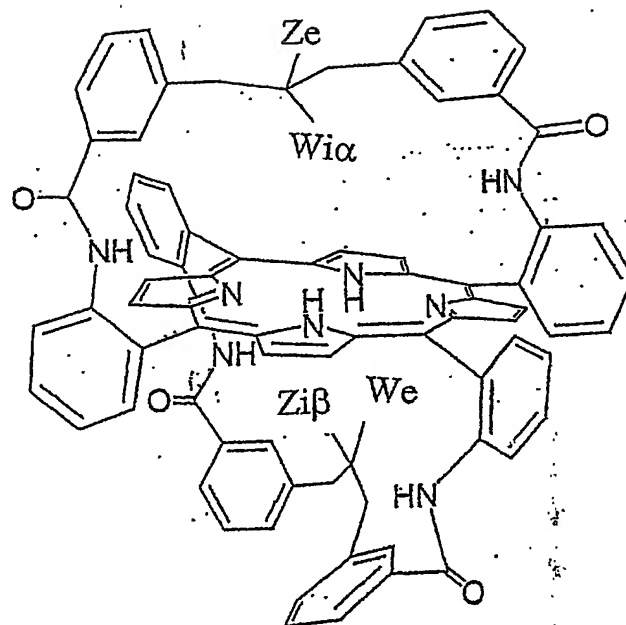
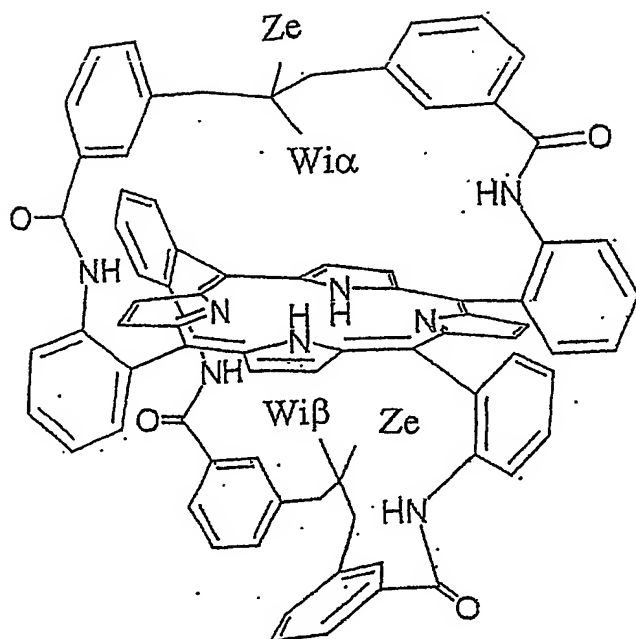


20 10. Composés selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que A forme avec D un enchaînement A-D de formule (1) situé en position β , et B forme avec C, un enchaînement B-C de formule (1) situé en position α .

25 11. Composés selon la revendication 10, caractérisés en ce que :

- l'enchaînement A-D comporte un groupe Ze et un groupe Wi β , tandis que l'enchaînement B-C comporte un groupe Ze et un groupe Wi α ,
- ou l'enchaînement A-D comporte un groupe Zi β et un groupe We, tandis que l'enchaînement B-C comporte un groupe Ze et un groupe Wi α ,
- ou les enchaînements A-D et B-C comportent chacun un groupe Zi β et un groupe We.

30 12. Composés selon la revendication 10 ou 11, caractérisés par les formules suivantes :



13. Complexes entre un composé selon l'une des revendications 1 à 12, et un radioélément choisi parmi les émetteurs α , ou un élément métallique divalent ou trivalent.

5 14. Complexes selon la revendication 13 entre un composé selon l'une des revendications 1 à 12, et un radioélément émetteur α choisi parmi le bismuth-212 ou -213, l'actinium-225, ou l'astate-211.

10 15. Complexes selon la revendication 13 entre un composé selon l'une des revendications 1 à 12, et un élément métallique divalent ou trivalent choisi parmi Y(III), In(III), Cd(II), Mg(II), Mn(III), Fe(III), et les lanthanides.

15 16. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend un complexe selon l'une des revendications 13 à 15, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

17. Composition pharmaceutique selon la revendication 16, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme administrable par voie intraveineuse.

20 18. Utilisation de complexes définis dans l'une des revendications 13 à 15, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des cancers, ou pour la préparation de compositions destinées à l'imagerie médicale.

25 19. Utilisation selon la revendication 18 de complexes définis dans l'une des revendications 13 à 15, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des cancers à petites cellules tumorales, tel que la leucémie myéloïde aiguë, les lymphomes non hodgkiniens, les dysplasies bronchopulmonaires, les cancers du sein métastatiques, les cancers colorectaux, les lymphomes, et les pathologies dans lesquelles sont impliqués les motifs antigéniques suivants : CD52, CD22, CD20, HLA-DR, CD33, LE-
30 Y, Ep-CAM, ACE, CAN, EGFR, KSA, VEGF, HER2, GD2, tenascin.

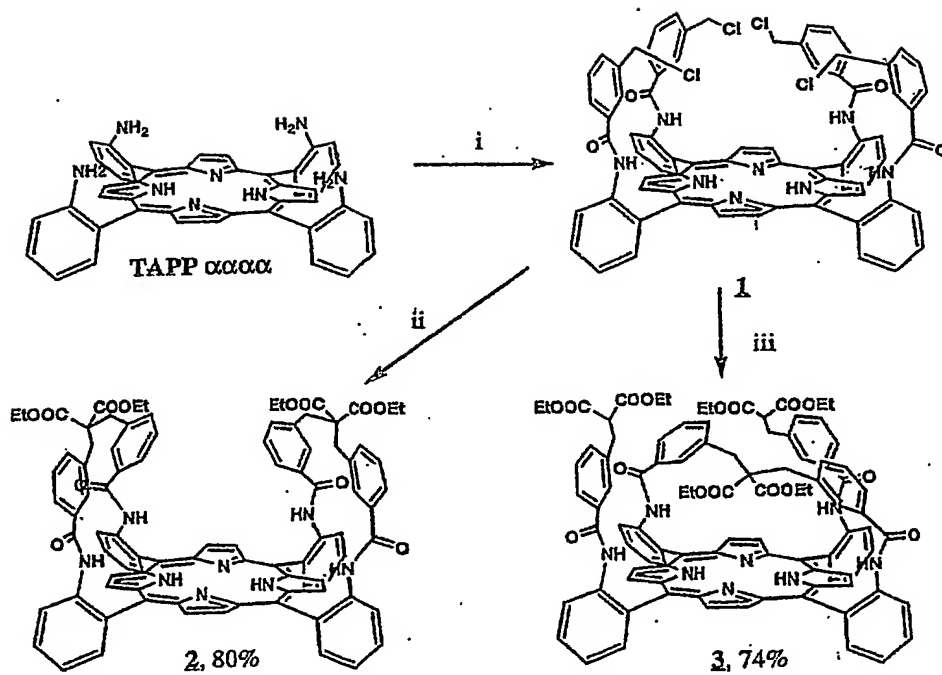


Figure 1

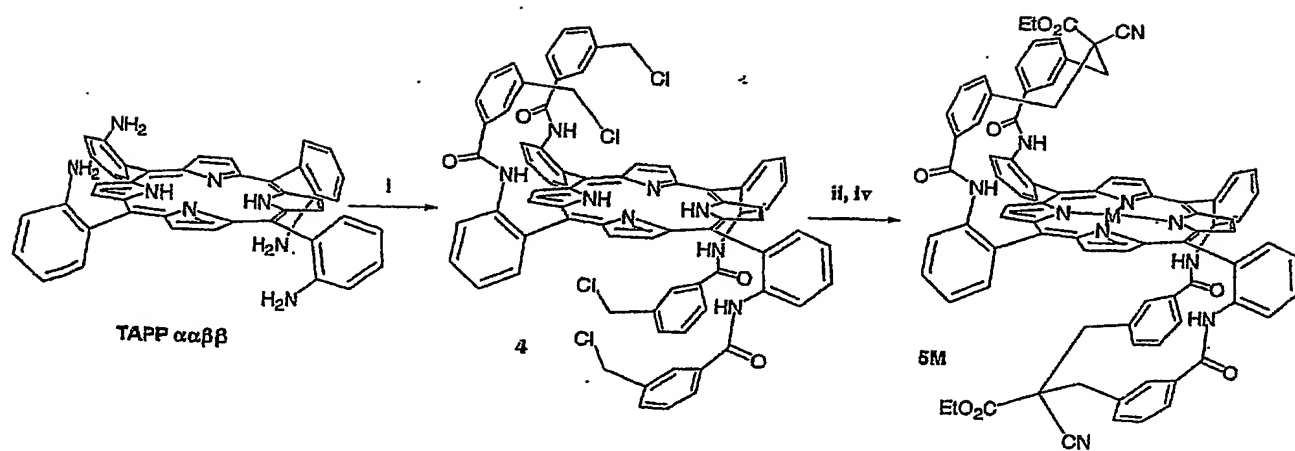


Figure 2

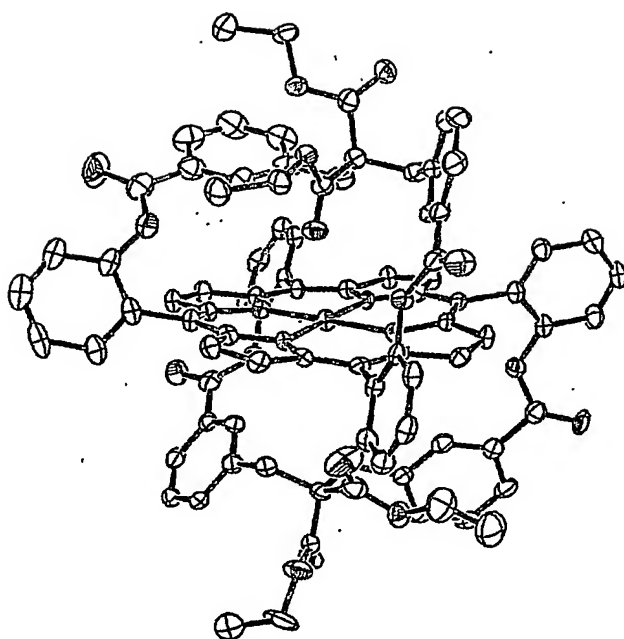


Figure 3

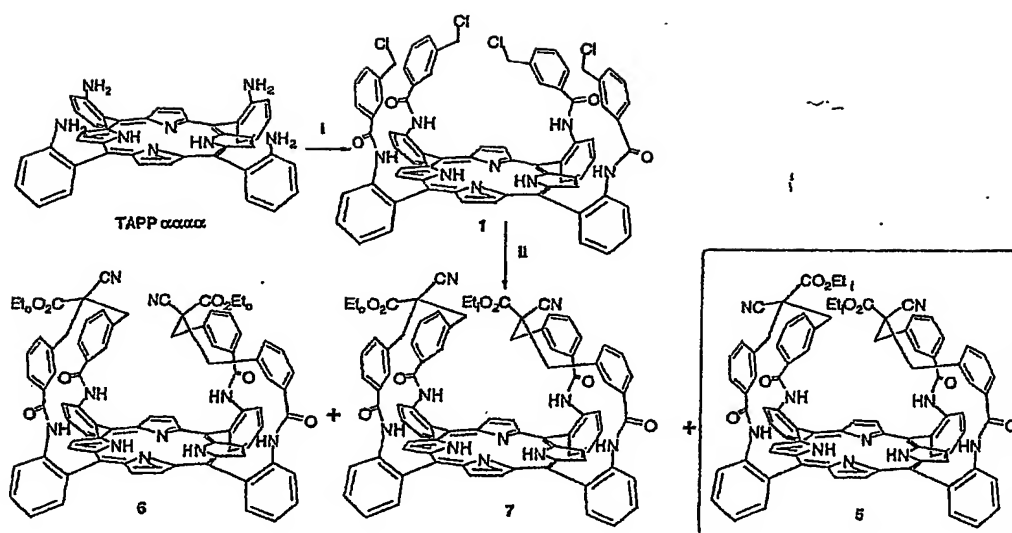


Figure 4

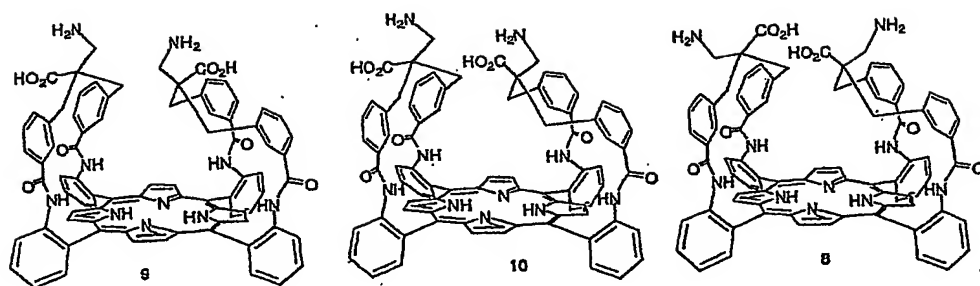


Figure 5

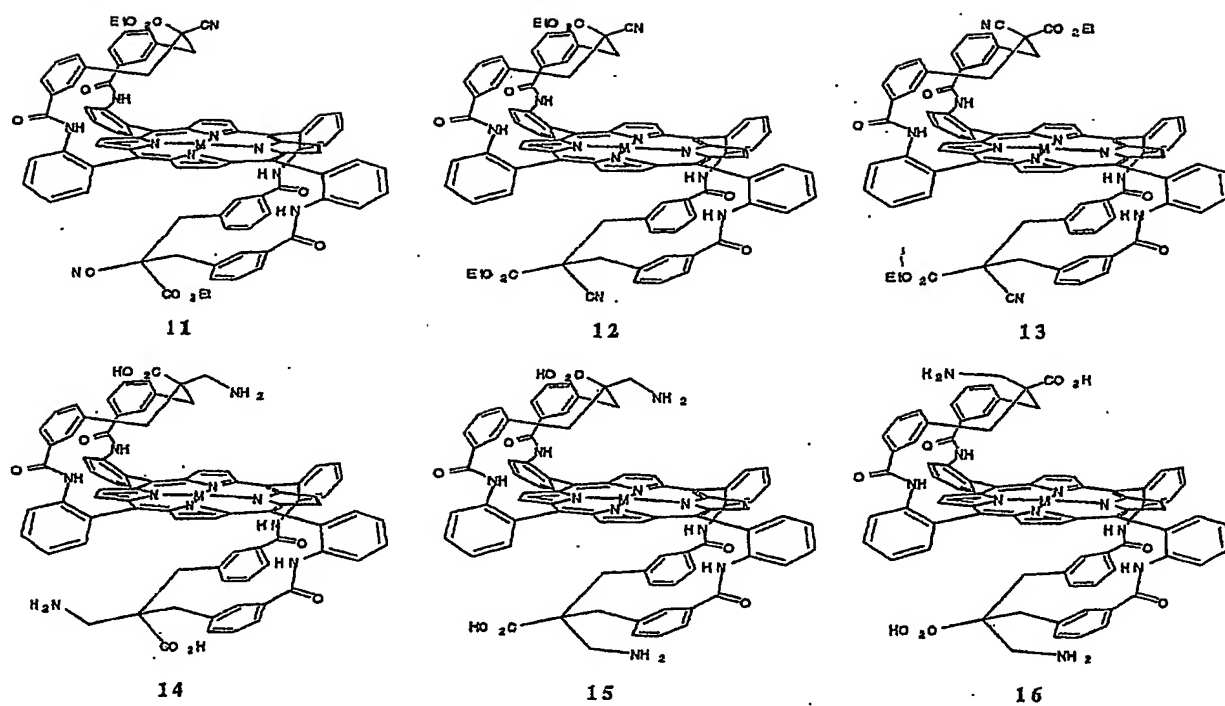


Figure 6

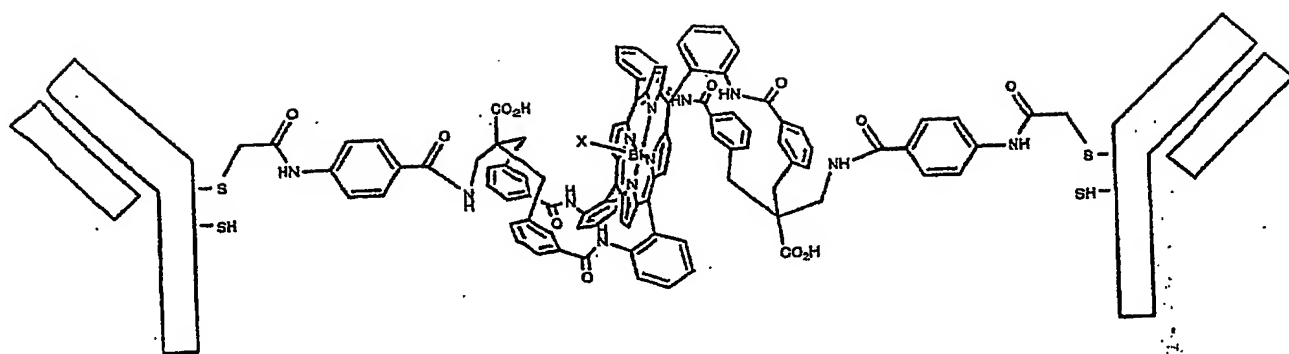


Figure 7

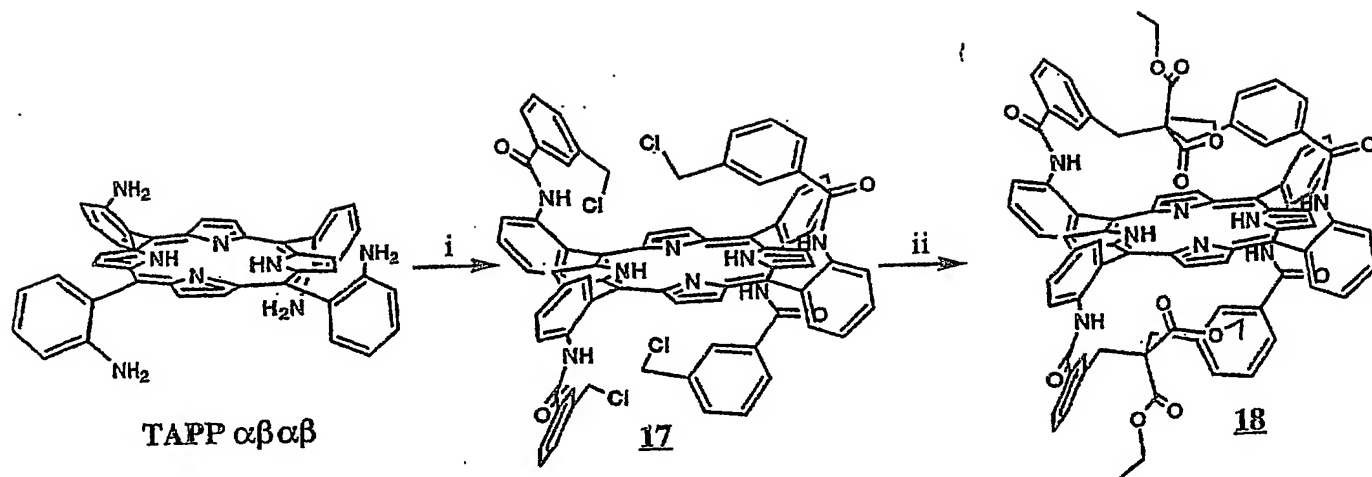


Figure 8

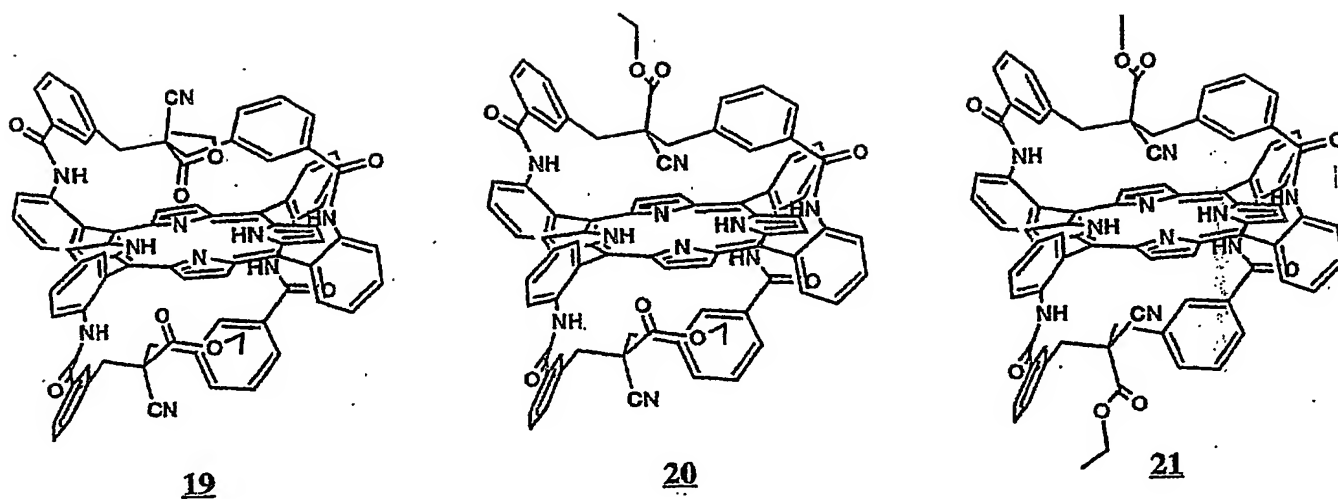


Figure 9

PCT Application
PCT/FR2003/003794

